



Luciana Mendes Cangussu Oliveira

**Efeito da vitamina D sobre o
equilíbrio postural em mulheres
na pós-menopausa**

Orientadora: Prof^a. Adj. Eliana Aguiar Petri Nahás

Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto

Doutorado

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”

UNESP

2014

Luciana Mendes Cangussu Oliveira

**Efeito da vitamina D sobre o
equilíbrio postural em mulheres
na pós-menopausa**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, para obtenção do Título de Doutor.

Orientadora: Prof^a. Adj. Eliana Aguiar Petri Nahás

Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto

Doutorado

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”

UNESP

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE – CRB 8/5651*

Oliveira, Luciana Mendes Cangussu.

Efeito da vitamina D sobre o equilíbrio postural em mulheres na pós
menopausa / Luciana Mendes Cangussu. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina
de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahás

Co-Orientador: Jorge Nahás Neto

Capes: 40101150

1. Mulheres. 2. Distúrbios da postura. 3. Vitamina D 4. Pós-menopausa
5. Quedas (Acidentes)

Palavras-chave: Equilíbrio Postural; Menopausa; Quedas; Vitamina D.

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro:

*Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo –
FAPESP*

Auxílio à Pesquisa- Processo nº 2009/14447-1

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Bolsa Doutorado nº 75807-3

Dedicatória

*Ao meu companheiro, amigo e amado marido Renan,
que foi tão compreensível com minhas ausências e tão
dedicado a sempre me fazer feliz... Você me trouxe a Luz
quando eu estava na escuridão...*

*As minhas irmãs Marlene, Juliana e Cristiana, que
mesmo com a grande distância geográfica se mostraram
presentes em todos os dias da minha jornada... Não sei o
que seria de mim sem vocês...*

Homenagem

A minha eterna orientadora Prof. Eliana, que nesses muitos anos de convivência me ensinou o que é ser uma pesquisadora dedicada e de sucesso! Me mostrou que é possível ser profissional e ser esposa e mãe... A senhora me inspira e é um exemplo para mim em todos os aspectos... Obrigada por tanto amor e carinho dedicados a mim... Jamais a esquecerei... Tenho uma gratidão pela senhora que palavras não podem expressar...

Ao querido Prof. Jorge, por ser o responsável pelo início de toda essa história. Foi seu voto de confiança que fez tudo acontecer. Obrigada por sempre me apoiar e por todo carinho ao longo de todos esses anos...

Agradecimentos

A Deus e ao meu anjo guardião, por dar-me capacidade para chegar até aqui, por sustentar-me nos momentos em que faltaram forças, por guiar-me pelos caminhos certos, e por fazer-me perseverar na tentativa do aprimoramento do ser.

*A minha amada Mãe, **Lucia Cristina Cangussu**, sua companhia e seu amor foram e são essenciais para minha vida... Obrigada por tanto carinho!*

*Ao meu amado Pai, **Judelcy Mendes Cangussu**, por estar ao meu lado e ser meu amigo leal de todas as horas... Seu apoio foi tudo!!*

*Às amigas **Aline Katsurayama, Michele Araújo e Mayara Fernandes**, que me acolheram com tanto carinho, sem medir esforços para me ajudar em qualquer!*

*Ao meu cunhado **Carlos Primo**, por me ensinar tantas coisas indispensáveis...*

*A todos da **UPECLIN**, **Marcia, Nathália, Daniele, Silvana, Sueli, Paola e Carlos**, sem o apoio de vocês esse estudo não seria possível!! Muito Obrigada!*

*Às funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, **Regina Célia Spadín, Lílian Nadal Bianchi Nunes e Janete Aparecida Herculano Nunes Silva** pela competência e presteza no auxílio à resolução de questões institucionais.*

Às funcionárias do Ambulatório de Climatério da Faculdade Medicina de Botucatu- UNESP, pela atenção e presteza em tudo que precisei.

Às Pacientes do ambulatório de Climatério e Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, que tornaram possível a realização desta pesquisa.

*À **Ana Paula Tardivo** pela atenção e presteza em realizar a análise nutricional das nossas pacientes.*

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS.....	<i>xiii</i>
RESUMO.....	<i>xv</i>
ABSTRACT	<i>xvii</i>
1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVO	31
3 MÉTODOS.....	33
4 PUBLICAÇÃO	47
<i>4.1. Efeito da suplementação isolada de vitamina D no equilíbrio postural de mulheres na pós-menopausa</i>	<i>48</i>
5 CONCLUSÕES.....	83
6 REFERÊNCIAS	85
7 ANEXOS	94
<i>7.1 Anexo I – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.....</i>	<i>95</i>
<i>7.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>	<i>96</i>
<i>7.3 Anexo III – Protocolo de Atendimento</i>	<i>97</i>

*Lista
de
Abreviaturas*

25(OH)D – 25-hidroxivitamina D

A/P – Antero- Posterior

Ca – Cálcio Total

CC – Circunferência da Cintura

CDC – Center of Disease Control and Prevention

CONSORT – Consolidated Standarts of Reporting Trials

CP – Centro de Pressão

DMO – Densidade Mineral Óssea

DNA – Ácido DesoxirriboNucléico

DP – Desvio-Padrão

DEXA – *Dual Energy X-ray Absorpmetry*

EAP – Escritório de Apoio à Pesquisa

ESCEO - *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and
Osteoarthritis*

FA – Fosfatase Alcalina Total

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

FX – Força médio-lateral

FY – Força ântero-posterior

FZ – Força vertical

HPLC – *High-Performance Liquid Chromatographic*

IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de Massa Corporal

IMM – Índice de Massa Muscular

IOF – *International Osteoporosis Foundantion*

ITT – Intenção de Tratamento

L/L – Látero-Latero

M/L – Médio-Lateral

MMII – Membros Inferiores

MX – Momento de Força médio-lateral

MY – Momento de Força ântero-posterior

MZ – Momento de Força vertical

OR – *Odds Ratio*

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PL – Placebo

PTH – Paratormônio

ReBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

SAS – *Statistical Analyses System*

UNESP – Universidade Estadual Paulista

UV – Ultravioleta

UVB – Ultravioleta-B

VD – Vitamina D

VDR – Receptor de vitamina D

Resumo

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação isolada de vitamina D (VD) sobre a ocorrência de quedas e o equilíbrio postural em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas.

Métodos: Foi conduzido ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 160 mulheres, idade 50-65anos, amenorréia ≥ 12 meses, com histórico de quedas. As participantes foram randomizadas em dois grupos: VD 1000UI/dia via oral (n=80) ou placebo (n=80). O tempo de intervenção foi nove meses, com avaliações nos momentos, inicial e final. Foram avaliados: o equilíbrio pela estabilometria (plataforma de força computadorizada), a massa muscular pela densitometria de corpo total, e a força muscular pelo teste de pressão manual e teste do agachamento. Os valores séricos de 25(OH)D foram mensurados por HPLC. A análise estatística foi por intenção de tratamento (ITT), empregando-se ANOVA, Qui-Quadrado e Regressão Logística.

Resultados: Após nove meses, valores médios de 25(OH)D aumentaram de $15,0 \pm 7,5$ ng/ml para $27,5 \pm 10,4$ ng/ml (+45.4%) no grupo VD, e diminuíram de $16,9 \pm 6,7$ ng/ml para $13,8 \pm 6,0$ ng/ml (-18.5%) no placebo ($p < 0.001$). A ocorrência de quedas foi maior no grupo placebo (+46.3%) com risco ajustado de 1,95 (IC 95% 1,23-3,08) vezes maior de quedas e 2,80 (IC95% 1,43-5,50) vezes maior de quedas recorrentes quando comparado ao grupo VD ($p < 0.001$). Observou-se redução da oscilação corporal pela estabilometria, com menor amplitude ântero-posterior (-35.5%) e latero-lateral (-37.0%) ($p < 0.001$); e aumento da força muscular (+45.5%) pelo teste do agachamento ($p = 0.036$) apenas no grupo VD. Nas mulheres do grupo placebo houve redução (-5.8%) na massa muscular ($p = 0.030$).

Conclusão: Em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas, a suplementação isolada de vitamina D repercutiu em menor ocorrência de quedas e melhora no equilíbrio postural e na força muscular.

Abstract

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effect of isolated vitamin D (VitD) supplementation on the rate of falls and the postural balance in fallers postmenopausal women.

Methods: In this double-blind placebo controlled trial 160 women with age 50-65 years, amenorrhea \geq 12 months and history of falls were included. Participants were allocated at random to receive either 1,000UI VitD /day orally (n = 80) or placebo (n = 80). The intervention time was 9 months, with assessments at initial and final moments. Postural balance was assessed by stabilometry (computerized force platform). Muscle mass was estimated by Total-body DEXA and muscle strength by handgrip strength and chair-rising test. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were measured by HPLC. Data were analyzed according to intention-to-treat, using ANOVA, chi-square and logistic regression.

Results: After 9 months, mean 25(OH)D levels increased from 15.0 ± 7.5 ng/ml to 27.5 ± 10.4 ng/ml (+45.4%) in the VitD group whereas decreased from 16.9 ± 6.7 ng/ml to 13.8 ± 6.0 ng/ml (-18.5%) in the placebo group ($p < .001$). The rate of fall was higher in the placebo (+46.3%, $p < .001$), that presented an adjusted risk of 1.9 (CI 95% 1.23-3.08) times higher of falls and 2.80 (CI 95% 1.43-5.50) times higher of recurrent falls than the VitD group. There was reduction in body sway by stabilometry, with lower amplitude of anteroposterior (-35.5%) and laterolateral (-37.0%) oscillation, only in the VitD group ($p < .001$). In this group, there was significant increased in muscle strength of the lower limbs by chair-rising test (+45.5%, $p = 0.036$). Women in the placebo group presented significant reduction in the muscle mass (-5.8%) ($p = 0.030$).

Conclusion: Fallers postmenopausal women with isolated vitamin D supplementation had a lower rate of falls and improvement in postural balance and muscle strength.

1 Introdução

1.1. A Menopausa e o Equilíbrio Postural

Com o advento da menopausa, o declínio na produção estrogênica reflete-se em todos os tecidos alvos, interferindo negativamente na qualidade de vida da mulher climatérica. Estudos sugerem que o hipoestrogenismo interfere no equilíbrio postural, explicando o aumento na ocorrência de quedas e fraturas no período menopáusicos^{1,2,3}. Embora o sistema muscular e o esquelético sejam estruturalmente interdependentes, na mulher na pós-menopausa as condições musculares se modificam, alterando a postura e o centro de gravidade se desloca prejudicando o equilíbrio.

O equilíbrio postural adequado requer a manutenção do centro de gravidade sobre a base de sustentação durante situações estáticas e dinâmicas. O corpo deve ser capaz de responder às translações do centro de gravidade impostas voluntariamente e aquelas impostas de forma involuntária ou inesperada⁴. Oscilações posturais ocorrem mesmo quando uma pessoa procura manter-se em pé o mais estável possível. São decorrentes da dificuldade em manter os segmentos corporais alinhados entre si sobre uma base de suporte restrita, utilizando o sistema muscular que produz forças que variam ao longo do tempo. Essas forças aceleram continuamente o corpo humano em todas as direções em torno do seu centro de gravidade⁵.

Todos os componentes do equilíbrio postural - o sensorial, o efetor e o processamento central - são afetados pelo envelhecimento. No sistema sensorial, a acuidade visual e a percepção de profundidade agravam-se com a idade. A visão ajuda a orientar o corpo no espaço ao referenciar os eixos verticais e horizontais dos objetos ao seu redor. As informações advindas dos receptores sensoriais no aparelho vestibular interagem com as informações visuais e somatossensoriais para produzir o alinhamento corporal e o equilíbrio postural adequados, sendo importante no controle do equilíbrio⁶.

No componente central, a lentidão no processamento de informações sensoriais e na velocidade da condução nervosa contribui no retardo observado no estabelecimento das respostas posturais automáticas e no aumento do número de etapas necessárias para recuperar o equilíbrio depois da perturbação⁷. O componente efetor constitui o aparelho biomecânico que expressa resposta centralmente programada. Fatores como amplitude de movimento, o torque e a força muscular, e o alinhamento postural afetam a capacidade de resposta efetiva de uma pessoa ao distúrbio do equilíbrio⁸. Os idosos que sofrem quedas produzem um torque muito mais fraco na porção distal do membro inferior do que idosos saudáveis. A capacidade de produzir rapidamente o torque no tornozelo é fator-chave na recuperação do equilíbrio e pode estar diminuído no idoso. Desse modo, força muscular suficiente dos músculos do membro inferior é elemento primordial no controle efetivo do equilíbrio⁹.

1.2.O Equilíbrio e as Quedas

A prevalência de queixas relacionadas ao equilíbrio postural na população acima dos 65 anos atinge 85%, associado a várias etiologias, se manifestando como desequilíbrio, desvios de marcha, instabilidade, náuseas e quedas, que na população idosa apresentam elevada morbidade e mortalidade¹⁰. As quedas são responsáveis por 90% do crescente aumento de fraturas de quadril e são sexta causa de morte entre mulheres acima de 65 anos¹¹. Reduzir o seu risco é forma de minimizar os custos com assistência a mulher na pós-menopausa; e se torna possível à medida que fatores determinantes da queda são identificados e intervenções propostas¹².

Queda é definida como movimento involuntário que resulta no deslocamento ao chão da própria altura^{13,14}. São numerosos os estudos que analisam

quedas em idosos, tanto no que diz respeito à epidemiologia, etiologia e fatores de risco associados, assim como em relação às conseqüências desses eventos. Fatores como idade, sexo, doenças, uso de medicamentos, visão deficiente, prejuízo da capacidade funcional, pouco equilíbrio, fraqueza muscular e perigos ambientais foram apontados pela literatura como predisponentes de quedas^{7-9,15-17}.

Entre estes, a sarcopenia – definida como redução na quantidade e na qualidade muscular - deve ser destacada pelo prejuízo locomotor e por retardar as reações ao equilíbrio⁸. O envelhecimento diminui a adaptação da resposta muscular que eleva o risco a quedas¹⁸. A perda de força e massa muscular está entre as alterações orgânicas mais importantes no processo de envelhecimento, responsável pela diminuição na autonomia e capacidade funcional do idoso¹⁹. A sarcopenia tem início na terceira década de vida, se tornando mais significativa após os 65 anos de idade. A cada década, as idosas perdem em média de 0,6 kg de massa de tecido magro e os homens, 1,6 kg. A perda de massa muscular resulta na redução da força muscular e esta, por sua vez, leva a aumento do risco de queda²⁰. Sendo assim, aos 80 anos, o indivíduo apresenta em média 30% menos massa muscular quando comparado ao adulto jovem²¹. Este processo implica na redução da força muscular^{19,22}, que por sua vez, se associa significativamente com a autonomia do idoso em realizar as atividades diárias^{23,24}. Embora os mecanismos não sejam claros, a etiologia da sarcopenia parece ser multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e hormonais²⁵⁻²⁷.

Dado ao contexto das quedas e suas conseqüências na qualidade de vida da mulher na pós-menopausa, esforços tem sido conduzidos para avaliar o equilíbrio. Por meio de instrumentos de avaliação do equilíbrio postural é possível identificar quais indivíduos estão propensos a quedas, causa de perda funcional e dependência; fornecendo informações referentes ao nível de desempenho e da necessidade de

intervenções³⁰. Entre os testes clínicos são descritos: teste de agachamento e teste de apreensão manual. Avaliam tarefas funcionais comuns como se sentar, mudar de posição e pegar objetos. São de fácil aplicabilidade e baixo custo, mas limitados pela precisão dos resultados. Por outro lado, os testes de laboratório, como a estabilometria, são complexos, exigindo infra-estrutura e maior custo; no entanto fornecem resultados mais precisos na análise do equilíbrio e risco de quedas⁵. Atualmente aparelhos sofisticados são empregados para verificar as deteriorações do controle do sistema postural. Envolvem a realização de tarefas com a privação de uma ou mais fontes sensoriais e perturbações induzidas no ambiente ou na superfície de apoio por meio do uso de plataforma de força²⁹.

1.3. A Vitamina D

A vitamina D (VD) é uma vitamina lipossolúvel, essencial para manutenção do esqueleto e para absorção de cálcio. Se proveniente da síntese em animais, é denominada de colecalciferol (vitamina D₃). É adquirida pela dieta pela ingestão de alimentos ricos em óleo de peixe, fígado e ovos. Entretanto, a maior fonte decorre da ativação na pele (derme e epiderme). A partir da exposição aos raios UVB ocorre a ativação na pele (derme e epiderme), do composto 7-deidrocolesterol que se transforma em vitamina D₃, sendo armazenada e liberada pelas células de gordura³⁰. Essa forma, cuja ativação não é metabólica, necessita das funções hepáticas e renais preservadas. É transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol, forma inativa da VD. Para se tornar ativa, a 25(OH)D necessita ainda de uma hidroxilação na posição 1, nos túbulos proximais dos rins, sob a ação da enzima 1 α -hidroxilase, transformando-se

em 1,25-diidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol, que é responsável pelos efeitos biológicos^{31,32}. O nome 'vitamina D' é um equívoco histórico. A forma ativa, o calcitriol, pode ser considerada um hormônio, pois é sintetizado em humanos, é submetido a regulação autócrina e interage com receptor nuclear. A VD tem importante e reconhecido papel na mineralização óssea, na concentração de cálcio/fósforo e na regulação da paratireóide³⁰. A forma ativa da VD regula a transcrição de número expressivo de genes que codificam proteínas transportadoras de cálcio e proteínas da matriz óssea. A VD também modula a transcrição de células do ciclo protéico que diminuem a proliferação celular e aumentam sua diferenciação (precursores de osteoclastos, enterócitos e queratinócitos). Essa propriedade pode explicar a ação da VD na reabsorção óssea, no transporte intestinal de cálcio e na pele³³.

A exposição ao sol é o principal determinante do status da VD, responsável por 80-90% do armazenamento de VD no corpo^{34,35}. São vários os fatores que influenciam a capacidade de produção de VD pela pele: idade, estação do ano, hora do dia, latitude do local, uso de protetor solar, tipo de pele, porcentagem de gordura corporal, e estilo de vida³⁶. De acordo com Diretrizes Australianas de Exposição Solar de 2007^{37,38}, recomenda-se para população em geral que pessoas de pele clara podem alcançar valores adequados de VD (> 30 ng/ml) no verão, expondo o rosto, braços e mãos ou área equivalente de pele por 15 minutos de luz solar em períodos de pico UVB, 3 a 4 dias da semana. No inverno, onde os níveis de radiação UVB são menos intensos, a manutenção dos valores de VD pode exigir 2-3 horas (por semana) de exposição à luz solar. Entretanto para população de risco, como idosos, negros, obesos e mulheres na pós-menopausa, as recomendações indicam a suplementação de VD para alcançar valores plasmáticos adequados^{37,38}.

O mecanismo de ação da VD no organismo é bastante vasto. A VD parece agir no aumento da massa muscular, promovendo aumento na força muscular dos membros inferiores, o que poderia reduzir o número de quedas e consequentes fraturas³⁹. Os receptores de VD têm sido identificados em células musculares^{40,41}, fato que sustenta a idéia de efeito direto da VD no tecido muscular. No entanto, poucos estudos têm explorado este aspecto. Vários estudos têm mostrado que os metabólitos da VD afetam o metabolismo da célula muscular por meio da transcrição genética, pela variação do alelo do VDR, assim como por mecanismos rápidos não envolvendo síntese de DNA^{14,39,42,43}. Experimentos *in vitro* demonstraram que a administração de VD estimulou as principais vias de diferenciação e crescimento muscular em mioblastos C₂C₁₂, atuando diretamente sobre as células através de receptor nuclear de VD (VDR)⁴⁴⁻⁴⁸. Esses estudos também demonstraram que a concentração dos VDR intramionuclear aumenta tanto após a administração de 1,25(OH)D e 25(OH)D⁴⁹. A VD por meio de receptores específicos exerce ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética da contração muscular, repercutindo diretamente na capacidade de realizar movimentos rápidos, podendo evitar quedas^{42,43}. Pesquisas clínicas demonstraram melhora significativamente da força muscular e do equilíbrio com a suplementação de VD^{50,51}, reduzindo o número de quedas e fraturas associadas à queda em idosos⁵²⁻⁵⁵.

Atualmente, a dosagem de 25(OH)D é a mais adequada para se avaliar e monitorizar o status nutricional de VD no organismo humano, pois os valores plasmáticos são os principais indicadores das reservas corporais^{56,57}. Caracterizam-se como hipovitaminose D concentrações plasmáticas de 25(OH)D abaixo do limiar considerado suficiente para manutenção da secreção normal de paratormônio (PTH) pelas paratireóides⁵⁸. Na insuficiência de VD evidencia-se elevação do PTH circulantes, traduzindo um hiperparatireoidismo secundário, com redução da fração

ativa de 1,25(OH)2D, que aumenta a reabsorção óssea^{56,59}. Assim, a diminuição da síntese de VD pode ocasionar maior fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas. Estudos que analisam a relação entre saúde óssea e VD estimam que a concentração desejável de 25(OH)D é no mínimo de 30 a 40 ng/ml. Valores inferiores correlacionam-se com hiperparatiroidismo secundário com consequente prejuízo à densidade mineral óssea (DMO)^{58,59}. A suplementação diária de VD é capaz de reverter esse quadro de hiperparatiroidismo e impedir a perda óssea em mulheres com idade superior a 50 anos⁶⁰. A deficiência da VD pode ser confirmada pela aferição dos níveis séricos de 25(OH)D. Por outro lado, as concentrações de 1,25(OH)2D estão usualmente dentro dos valores normais de referência ou mesmo aumentada em pacientes deficientes/insuficientes, razão pela qual não são utilizadas como referência na prática clínica diária⁵⁷.

Vários estudos preconizam valores plasmáticos de classificação para deficiência da VD, entretanto não há um consenso^{56,58,59,61-65}. A classificação desenvolvida por Freaney *et al*⁶¹ é amplamente empregada para definir o status de VD, considerando como concentrações plasmáticas desejáveis de 25(OH)D valores acima 40 ng/mL ou de 100 nmol/L⁶¹. Em diretriz clínica da *Task Force* Norte-Americana⁶², a insuficiência de VD foi definida como valores entre 21–29 ng/ml (52,5–72,5 nmol/l) e a deficiência de VD como valores inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l)⁶². Número crescente de estudos sugerem que são necessários valores acima de 30ng/ml para garantir melhor disponibilidade de VD^{34,56,58,59,64,65}, caracterizando como hipovitaminose D concentrações plasmáticas de 25(OH)D abaixo do limiar de 30ng/ml. Valores abaixo de 20ng/ml são considerados como insuficiência e a deficiência é definida como valores de 25(OH)D abaixo 10ng/ml, e concentrações inferiores a 5ng/ml são considerados como uma deficiência grave que pode causar osteomalacia e miopatia grave³⁴.

1.4. A hipovitaminose D

Reconhece-se que a deficiência de VD é condição médica frequente em todo mundo^{49,58,66-68}. Cerca de um milhão de pessoas no mundo apresenta deficiência da VD³¹. Mesmo moradores de regiões próximas a linha do equador, com alta incidência de sol, apresentam valores inadequados de VD⁶⁹. Estudo epidemiológico em 18 países de latitudes variadas, avaliando a prevalência de concentrações plasmáticas de 25(OH)D em mulheres na pós-menopausa, observou valores baixos em quase todo o planeta, sendo que em média 64% das participantes apresentavam valores inadequados⁶⁶. Imaginava-se que o Brasil, por ser um país tropical e ensolarado, não apresentasse população exposta à deficiência de VD. No entanto, trabalhos recentes em algumas cidades têm revelado números alarmantes⁶⁷⁻⁷⁰. Russo *et al*⁶⁷, avaliando 251 mulheres na pós-menopausa residentes na cidade do Rio de Janeiro, observaram que 91,6% apresentavam concentrações plasmáticas de VD abaixo dos valores considerados normais para faixa etária (<40 ng/ml). Essa elevada ocorrência de hipovitaminose D em mulheres com baixa DMO sugere que avaliação sistemática das concentrações plasmáticas de 25(OH)D deveria ser realizada nessa população⁶⁷. Unger *et al*⁶⁸, estudando 603 voluntários saudáveis (118 homens e 485 mulheres) da cidade de São Paulo, faixa etária entre 18 e 90 anos, constataram ao final do inverno deficiência de vitamina D em 77,4% e ao final do verão em 37% dos participantes. Como conclusões do estudo: existe alta prevalência de hipovitaminose D que não está restrita a crianças e idosos; o fato de viver em área ensolarada a maior parte do ano não é suficiente para obter concentrações adequadas de VD⁶⁸.

O estado de hipovitaminose D é comumente encontrado em mulheres na pós-menopausa. Entre as prováveis causas descrevem-se: baixa exposição solar e

capacidade reduzida de produção de VD⁷¹; função renal diminuída⁵⁹; menor absorção de VD pelo trato gastrointestinal⁶⁰; e uso de múltiplas drogas que podem interferir absorção e metabolização da VD. Outros fatores também influenciam a capacidade de produção de VD pela pele: uso de filtro solar, cor da pele, roupa e idade⁷¹. Com o envelhecimento, a quantidade de 7-deidrocolesterol presente na epiderme, substância fundamental para a produção da VD, começa a diminuir. Uma pessoa de 70 anos consegue sintetizar apenas 25% da quantidade dessa substância em comparação a uma pessoa de 20 anos de idade, com o mesmo tempo de exposição aos raios solares⁷¹. A hipovitaminose D frequentemente ocorre de forma assintomática, porém a paciente pode apresentar fraqueza muscular com maior risco de quedas e, portanto de fraturas. Estudos mostram que a suplementação de vitamina D diminui as quedas na população idosa⁷².

1.5. A Suplementação de vitamina D

Sabendo-se que as fontes dietéticas de vitamina D são inadequadas, é interessante que mulheres na pós-menopausa recebam suplementação para garantir a saúde óssea⁵⁷. A suplementação diária de 1000UI de VD (dentro de um período mínimo de seis meses) aumenta os valores séricos em torno de 10ng/ml, dose esta sugerida para pacientes com idade inferior a 65 anos. Já com idade superior deveriam receber dose diária de 2000UI^{73,74}. Em geral, para cada 100UI de VD suplementada há aumento de 1 ng/ml a nível sérico de 25(OH)D e quanto menor os valores séricos basais, melhor a resposta a suplementação. A suplementação destina-se a elevar valores séricos de 25(OH)D acima de 30ng/ml de modo a aproveitar o máximo os benefícios da VD⁷⁵. Estudo demonstrou que a absorção de cálcio foi 65% maior quando as concentrações

plasmáticas médias de 25(OH)D estavam de 86nmol/L (34ng/ml), se comparadas à absorção em concentrações médias de 50nmol/L (20ng/ml)⁷⁵. A maioria dos estudos avaliando associação entre 25(OH)D e o risco de fraturas e quedas tem empregado doses diárias entre 400 a 1000 UI³⁰.

Os dados são escassos sobre os efeitos de longo prazo com doses superiores a 1000 UI por dia e os riscos não podem ser descartados⁷⁶. Administração de VD é segura e contém apenas pequeno risco de hipercalcemia. Segundo Rizzoli *et al.*⁷⁷, a *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) considerou que o limite superior para a segurança da suplementação seja de 10.000 UI/dia de vitamina D, embora concordam que o nível de intoxicação seja provavelmente maior do que isso. E de acordo com Wacker *et al.*⁷⁸, a intoxicação por VD geralmente não ocorre com concentrações plasmáticas de 25(OH)D superiores a 150ng/ml. A suplementação deve ser considerada para pessoas mais velhas, ou com base em baixos valores plasmáticos medidos, ou rotineiramente em grupos particularmente susceptíveis a deficiência de VD, como os idosos⁷⁹.

A condição da VD é um dos fatores ambientais associados ao declínio da função muscular dos idosos. A presença de baixos valores plasmáticos de VD pode estar relacionada com fraqueza e atrofia de fibras musculares do tipo II (contração rápida) associada ao envelhecimento⁴². Em indivíduos com miopatia por deficiência de VD foi observado tempo de contração e de relaxamento mais lento em comparação a indivíduos normais, sendo que essa atrofia foi revertida após seis meses de suplementação de VD⁸⁰. Esta induz rápida mudança no metabolismo de cálcio da célula muscular que não pode ser explicada pelo lento caminho genético. Evidências indicam que a 1,25(OH)2D através do receptor da VD atua diretamente na membrana da célula muscular, resultando em aumento de ingestão celular do cálcio⁸¹. Estudos de

intervenção têm relatado que a suplementação de VD aumenta a força muscular apendicular e melhora a função física, sobretudo em mulheres idosas com baixas concentrações de VD^{49,82-85}. Com base nesses resultados há justificativa convincente para acreditar que existe um efeito benéfico da suplementação de VD sobre a função neuromuscular em idosos, particularmente quando altas doses são empregadas^{86,87}. A forma mais comum de suplementação é o colecalciferol ou VD3. A administração da VD3 em doses de no mínimo 800UI/dia tem sido relacionada com a diminuição do risco de quedas, provavelmente relacionada com melhora na resistência muscular e equilíbrio.

Várias organizações têm recomendado a suplementação de VD para reduzir o risco de quedas em idosos, incluindo a *International Osteoporosis Foundation (IOF)*⁶⁵ a *Endocrine Society*⁶² e a *US Preventive Services Task Force*^{20,88}. Em meta-análise de estudos randomizados controlados em idosos que vivem na comunidade, a *US Preventive Services Task Force* identificou redução de 17% no risco de queda em usuários de VD, quando comparados ao placebo^{20,88}. Em estudo de revisão, Jackson *et al.*⁸⁹ sugerem redução significativa nas taxas de queda entre 12 a 22% com a suplementação de vitamina D⁸⁹. Bischoff-Ferrari *et al.*¹⁴ realizaram meta-análise para testar a eficácia de suplementos de vitamina D na prevenção de quedas em indivíduos idosos de ambos os sexos. Apenas oito ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão. Foi observado heterogeneidade entre os ensaios quanto a dose de VD empregada (700-1000 UI/dia vs 200-600 UI/dia; $p = 0.02$) e concentração sérica de 25(OH)D (<60 nmol/l vs ≥ 60 nmol/l, $p = 0.005$). A eficácia da suplementação de VD para prevenção de queda dependeu da dose e das concentrações basais de 25(OH)D. Doses diárias entre 700 UI a 1000 UI, alcançando concentrações séricas entre 24 e 38 ng/ml reduziu o risco de queda entre 19 a 26%. A prevenção de quedas com alta dose de

VD pareceu não depender da suplementação de cálcio e foi obtido com menos de 12 meses de tratamento (2-5 meses), sendo mantido o benefício por até 36 meses¹⁴.

1.6. Justificativa

A relevante função desempenhada pela VD relacionada ao equilíbrio e as características musculares estão sob investigação atual, e sua pesquisa, permitirá a identificação precoce de indivíduos predispostos à sarcopenia e risco de queda, possibilitando a intervenção antecipada. Contudo, a literatura carece de estudos direcionados às mulheres na pós-menopausa com o propósito de prevenir ou pelo menos retardar alterações no equilíbrio nessa população de risco para quedas. Se existe relação entre os valores plasmáticos de VD e o equilíbrio postural, a suplementação isolada de VD em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas, poderia proporcionar significativa redução nas taxas de quedas e consequentemente de fraturas osteoporóticas. Pesquisas dessa natureza são importantes repercutindo no sentido de melhorar a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa e reduzir os custos assistenciais de saúde.

2 Objetivo

2 OBJETIVO

Determinar o efeito da suplementação isolada de vitamina D em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas sobre a ocorrência de quedas, o equilíbrio postural e a força e massa muscular.

3 Métodos

3 MÉTODOS

Desenho do estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, desenvolvido dentro de um aspecto quantitativo, para avaliar os efeitos da suplementação de VD (colicalciferol) sobre o equilíbrio postural, a força e massa muscular, e sua relação com a ocorrência de quedas. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Ambulatório de Climatério & Menopausa, da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP de setembro de 2012 a fevereiro de 2013. Para o tamanho amostral considerou-se a incidência de quedas em mulheres na pós-menopausa entre 50 e 65 anos de 48% segundo estudo prévio desenvolvido neste serviço⁹⁰ e que a suplementação de vitamina D reduza em torno de 30% essa ocorrência de acordo com revisões prévias^{14,89}. Corrigindo a estimativa para os efeitos dos erros do tipo I (5%) e do tipo II (20%) atribuídos ao estudo, estimou-se a necessidade de avaliar no mínimo 69 mulheres por grupo. Considerando perda de seguimento ao redor de 15%, o tamanho amostral adotado foi de 80 mulheres por grupo.

Foram incluídas mulheres com: (1) data da última menstruação há pelo menos 12 meses; (2) idade entre 50 e 65 anos; (3) histórico de queda nos últimos 12 meses; e (4) valores de densidade mineral óssea (DMO) superiores a -1,5 DP. E foram excluídas aquelas com: (1) presença de doenças neurológicas com alteração do equilíbrio; (2) doença músculo-esquelética com deformidade de membros inferiores; (3) presença de deficiência cognitiva; (3) deficiência visual sem correção; (4) sintomas clínicos de tontura, zumbido, hipoacusia e plenitude auricular (vestibulopatias não controladas); (5) síndrome consuptiva; (6) hipertensão arterial não controlada; (7) hipotensão postural; (8) ingestão de medicamentos que alterem o equilíbrio (agentes

sedativos e hipnóticos); (9) etilista (definido como o consumidor regular de quatro drinques/dia – 60g de álcool, nos últimos seis meses⁹¹); (10) obesidade grau III; (11) uso de doses farmacológicas de VD; (12) presença de hiperparatireoidismo primário ou hipercalciúria; (13) insuficiência renal ou creatinina > 1,2mg/dl; e (14) hepatopatias. Todas as participantes foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos e confidencialidade dos dados, sem quaisquer prejuízos para as mesmas. Foi solicitada a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP número 4035-2011. Este estudo foi registrado e aprovado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-222wfk.

Avaliação Dados Clínicos

Inicialmente foi realizada consulta para verificação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Nesse primeiro momento foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados clínicos: idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, paridade, tabagismo atual, acuidade visual, histórico de quedas/fraturas (últimos 12 meses), de vestibulopatias e de doenças crônicas (hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doenças osteoarticulares), uso de medicamentos, história pessoal de fraturas, atividade física e pressão arterial. Com a paciente sentada, a medida da pressão arterial foi aferida no braço direito com o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão, após cinco minutos de repouso. Por meio da entrevista foi questionada a prática de exercício físico quanto ao tipo, duração e frequência. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo

menos 30 minutos, cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana⁹². A acuidade visual foi avaliada por meio de análise subjetiva com perguntas sobre a interferência da visão na sua vida diária e uso ou não de óculos. Todas as participantes preencheram recordatório alimentar de 24 horas. A partir desses dados foi realizada a quantificação dietética do cálcio, por meio do programa NutWin⁹³. Foram obtidos os valores de T-score (em desvio-padrão) de coluna lombar e colo de fêmur de laudos de densitometria óssea (DXA, QDR-2000, Hologic) dos últimos 12 meses.

Protocolo de suplementação

As pacientes foram randomizadas, em sequência de numeração pré-estabelecida, em dois grupos: VD, com suplementação de vitamina D3 (n=80) e PL, usuárias de placebo (n=80) (Figura 1). A investigadora principal (Cangussu LM) e as pacientes não tiveram conhecimento prévio dos referidos grupos e das diferentes numerações, apenas o farmacêutico responsável pela manipulação do placebo. Assim, 80 pacientes receberam 1000UI de VD3 (colicalciferol, DePura[®], Sanofi-Aventis, Brasil) cinco gotas, via oral (cada gota contém 200UI, frasco de 20ml), durante nove meses. As outras 80 pacientes receberam placebo (composição de aroma de limão em pó 1%, Edta 0,2%, aroma líquido qs, e vaselina líquida qsp, em 20ml), cinco gotas, via oral, com mesma característica e sabor.

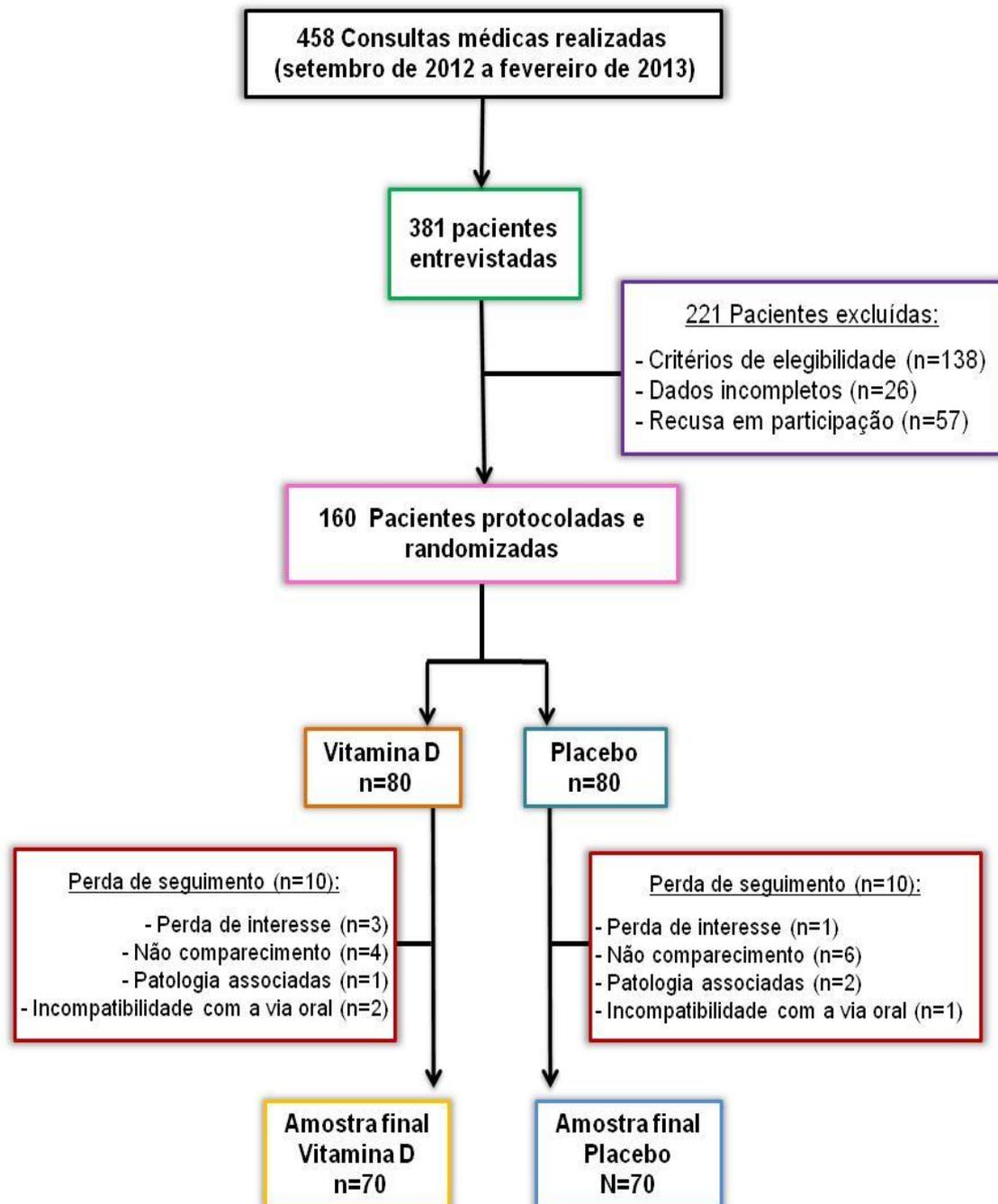


Figura 1- Fluxograma das pacientes incluídas no estudo

Os frascos foram idênticos, embalados e numerados em código pelo farmacêutico para não identificação do grupo pelas participantes do estudo (Figura 2). A prescrição da medicação foi executada pelo médico responsável (Nahás EAP). As participantes foram orientadas a retornar com os frascos a cada visita para contabilizar a

medicação não usada e determinar a aderência. O tempo de seguimento foi de nove meses com avaliações clínicas no momento basal e no momento final.

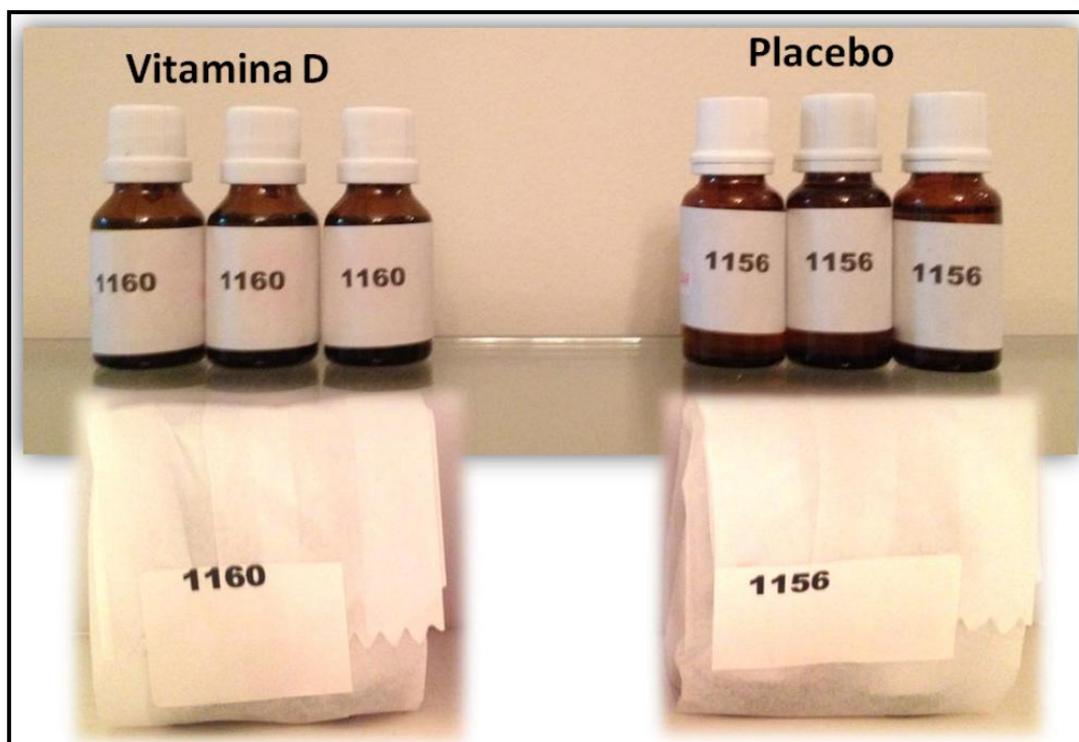


Figura 2 – A semelhança dos suplementos e a maneira como foi entregue para as pacientes.

Avaliação antropométrica

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura. Para mensuração do peso foi utilizada balança antropométrica eletrônica microdigital tipo plataforma (Filizola[®], Brasil), com capacidade de 150 kg com precisão 0,1 Kg e 0,5 cm (peso e estatura), com a paciente descalça e com o mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios⁹⁴ da *World Health Organization* de 1995 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que $18,5 \text{ kg/m}^2$ como baixo peso,

de 18,5 a 24,9 kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso, de 30 a 34,9 kg/m² obesidade grau I, de 35 a 39,9 kg/m² obesidade grau II e maior ou igual a 40 kg/m² obesidade grau III. Para a medida da cintura foi considerada menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior, sendo a leitura realizada no momento da expiração. Foi considerada aumentada acima de 88 cm⁹⁵.

Avaliação do equilíbrio e da força muscular

O equilíbrio foi avaliado pela estabilometria e a força muscular pelo teste de força de pressão manual (*HandGrip*) e pelo teste de agachamento, nesta ordem padronizada. As avaliações do equilíbrio e da força foram realizadas pelo mesmo avaliador (Cangussu LM), em ambiente silencioso, sala destinada para avaliações clínicas, evitando-se distrações durante os mesmos. Antes da realização dos testes os indivíduos permaneceram sentados em repouso por cinco minutos. As avaliações foram realizadas nos momentos, basal e final.

Estabilometria (Plataforma de Força Computadorizada)

A estabilometria é uma técnica de avaliação do equilíbrio na postura ortostática, que consiste na quantificação das oscilações ânteroposteriores e laterolaterais do corpo, enquanto o indivíduo permanece de pé sobre uma plataforma de força⁹⁶. Para isto foi empregada a plataforma de força modelo *FootWork* (IST *Informatique*) acoplada a computador que registra os deslocamentos do centro de pressão (CP) no plano da plataforma nas direções anteroposteriores (Y) e laterolaterais (X) (Figura 3), por meio da força exercida na plataforma pelas plantas dos pés, captadas pelo software *FootWork* (v 2.9.9.0).

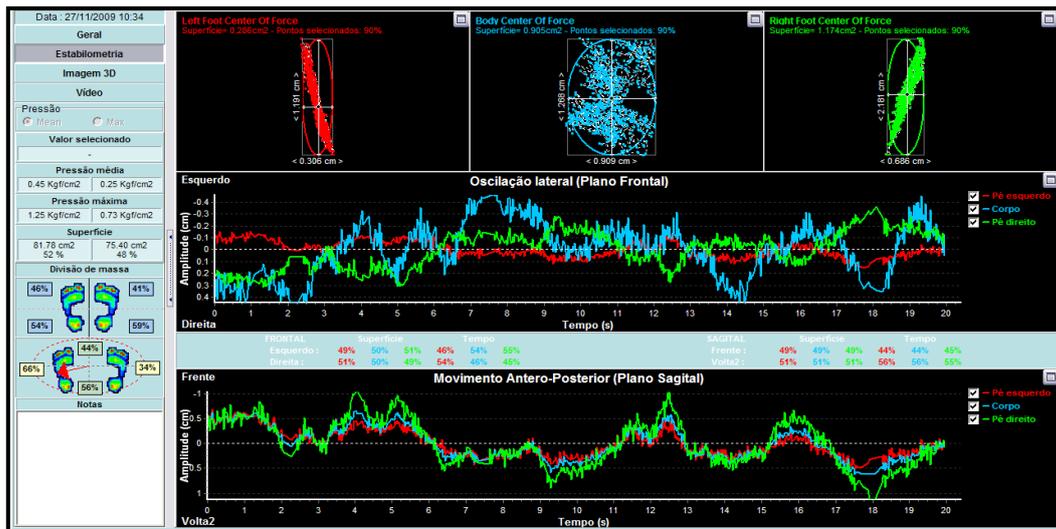


Figura 3- Imagem do software, dados estabilométricos obtidos pela plataforma.

Esta plataforma consiste em uma placa sob a qual quatro sensores de força tipo célula de carga ou piezoelétrico estão dispostos para medir os três componentes da força, F_y (ântero-posterior), F_x (médio-lateral) e F_z (vertical), e os três componentes do momento de força, M_y (ântero-posterior), M_x (médio-lateral) e M_z (vertical) atuando sobre a plataforma⁹⁷ (Figura 4).

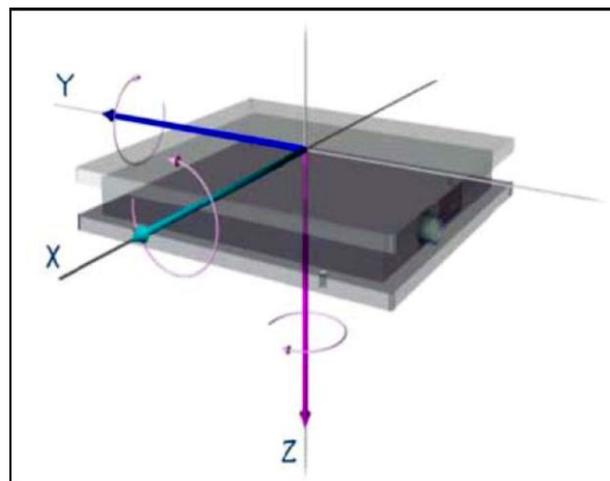


Figura 4 - Representação dos eixos analisados na plataforma de força

Durante o exame, foi solicitado à paciente adotar a postura ortostática sobre a plataforma, com o apoio bipodálico e descalça, pés alinhados anteriormente e com distância sem ultrapassar o alinhamento dos ombros, braços relaxados ao longo do corpo, com olhar em alvo fixo à frente, permanecendo com os olhos abertos por 20 segundos⁹⁶ (Figura 5). Com relação ao número de tentativas, foram realizadas três repetições como recomendado⁹⁸, em que foi utilizada para análise a média dos resultados.



Figura 5 – Posição adotada pela paciente no momento do exame.

Os parâmetros estabilométricos analisados foram: 1- Amplitude média de deslocamento CP no plano lateral (eixo X, cm); 2- Amplitude média de deslocamento do CP no plano ântero-posterior (eixo Y, cm); 3- Área elíptica do deslocamento do CP no plano da plataforma (cm²).

Teste de força de preensão manual (HandGrip)

Para o teste de preensão manual foi utilizado dinamômetro hidráulico palmar (Jamar®, Los Angeles, California, Estados Unidos), com escala de graduação de 0-100 kg. Com a paciente em posição sentada, o teste foi executado com máxima pressão exercida manualmente pela paciente com a mão dominante em três tentativas, e foi considerado o valor da maior tentativa, em kg, e classificado segundo Tabela 1⁹⁹.

Tabela 1– Classificação da força de preensão manual (kg)⁹⁹.

Mulher ≥ 50 anos	Mão esquerda	Mão direita
Ótimo	≥ 31	≥ 34
Bom	20 - 30	22-33
Ruim	≤ 19	≤ 21

Teste do Agachamento

O teste de agachamento avalia a resistência e força muscular da coxa (músculos quadríceps e isquiotibial), que são usados no controle postural. É método prático que emprega o próprio peso corporal como carga; os resultados são personalizados e não requerem cálculos matemáticos. O teste foi realizado conforme seguintes procedimentos¹⁰⁰:

1- O indivíduo deve ficar de pé, 15 a 30 cm diante de uma cadeira. Os pés devem estar afastados quase na largura dos ombros e os calcanhares devem permanecer sobre o chão (Figura 6A).

2- A seguir solicita-se ao indivíduo agachar-se devagar, até que as nádegas toquem ligeiramente o assento da cadeira; cruzar os braços sobre o peito e manter as costas eretas (se possível). Não deixar que os joelhos se estendam para frente além da linha dos dedos dos pés (Figura 6B).

- 3- Após o indivíduo proceder ao movimento de agachamento de maneira confortável, inicia-se o teste de força, dedicando quatro segundos para a fase descendente de cada agachamento e dois segundos para a sua ascendente, deixando as nádegas tocaram levemente o assento da cadeira a cada repetição (Figura 6C).
- 4- O indivíduo deve realizar a maior quantidade possível de agachamentos perfeitos, sem saltar, sentir dor, perder o equilíbrio ou realizá-los em menos de seis segundos.



Figura 6 – Teste de agachamento: posição inicial (A); posição intermediária (B) e posição final (C).

Ao final comparou-se o número de agachamentos com o da categoria de pontuação apropriada para avaliar o nível de condicionamento de força (Tabela 2).

Tabela 2 – Categorias de pontuação do teste de agachamento¹⁰⁰ de acordo com o número de repetições.

Condicionamento de força	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos
Fraco	06 a 10	03 a 07	00 a 04
Regular	11 a 15	08 a 12	05 a 09
Forte	16 a 20	13 a 17	10 a 14

Avaliação da Massa Muscular

Para o estudo da composição corporal foi utilizado a absorptometria radiológica de feixes duplos de energia (DXA) no momento inicial e após nove meses, pelo densitômetro Lunar Prodigy Primo (General Electric®, Madison, USA). A precisão para avaliação da massa livre de gordura é 1% e para a massa gordurosa 2%¹⁰¹. Para minimizar a variação inter-avaliador, todos os exames foram realizados pelo mesmo observador. Foram avaliadas a massa muscular total e a porcentagem de gordura corporal, determinado em gramas sobre área ou volume (g/cm²). Os valores de referência satisfatórios são $\geq 38,9$ kg para massa muscular total, e 37,3% para gordura corporal total, em indivíduos com idade acima de 50 anos¹⁰². A região do membro superior foi definida como a região que estende da cabeça do úmero à falange distal dos dedos. O ponto de referência entre a cabeça do úmero e a escápula foi posicionado na fossa glenóide. A região de perna foi definida como a região que estende da borda inferior da tuberosidade isquiática à falange distal dos dedos do pé. A massa gorda e a massa livre de gordura foram definidas como a região que estende dos ombros até a falange distal dos pés. Para diagnóstico de sarcopenia foi utilizado a mensuração da massa muscular esquelética apendicular (MMEa), massa muscular das pernas e dos braços. O Índice de Massa Muscular (IMM) foi calculado a partir da fórmula: $IMM = \text{massa muscular de braços} + \text{pernas (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$, sendo considerada sarcopenia quando a IMM for \leq dois desvios-padrão da população feminina de referência. Isto é, quando o valor encontrado for $< 5,75 \text{ kg/m}^2$ ^{103,104}.

Avaliação Laboratorial

Amostras sanguíneas foram colhidas nos momentos, basal e nove meses, pela manhã, após 12 horas de jejum. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a

vácuo (*Vacutainer*®, *England*), foram obtidos 20ml de sangue, diretamente em tubo seco (10ml) com gel separador de soro e em tubo heparinizado com EDTA (10ml) para obtenção de plasma. Ao final de cada foram centrifugadas por 10 min (3.000 rpm). O soro obtido seguiu para dosagens bioquímicas imediatas de rotina e o plasma foi congelado a -80°C até a dosagem da VD, realizado em único ensaio. Foram realizados os seguintes exames séricos: creatinina, cálcio total, fosfatase alcalina total e paratormônio (PTH). Para dosagem de creatinina, cálcio total (Ca) e de fosfatase alcalina total (FA) foi empregado o método da química seca com equipamento de automatização, modelo Vitros 950® (Johnson-Johnson, Rochester, NY, USA). Os valores da concentração sérica da creatinina foram considerados dentro do limite da normalidade de 0,7 a 1,2 mg/dL, e o intervalo de referência considerado como valores normais para Ca de 8,4-10,2 mg/dL e para FA de 36-126 U/L^{105,106}. A dosagem do PTH foi realizada pelo método da quimioluminescência, automação em imunoensaio modelo Immulite 2000® (DPC- Diagnostic Products Corporation, CA, USA) com o intervalo de referência considerado como valores normais de 11 a 65pg/ml¹⁰⁵. Para a dosagem de calciúria em urina de 24horas, as pacientes foram orientadas a coletarem a urina das 24 horas antecedentes ao dia do exame de sangue, armazená-la em local adequado e levar ao laboratório para análise. Esse material foi analisado pelo método da química seca, por meio do aparelho Uriyxon 300 (Düren, Alemanha), com valor de referência considerado normal para mulheres <250mg/24hs¹⁰⁷. Todos esses exames foram realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da FMB.

Análise da vitamina D

Os valores de 25(OH)D foram dosados no momento basal e aos nove meses (para avaliar a biodisponibilidade e aderência ao tratamento). A 25(OH)D3 foi dosada

por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), pelo sistema HPLC Isocrático com injetor manual Rheodyne®, modelo 7725i, com loop de 20µL e detector de UV-VIS Waters, modelo M-484, com coluna RP 18 com 4.0mm x 15cm e partículas de 5 micros (Sigma-Aldrich® Co. LLC, St. Louis, MO, USA). O limite de detecção foi de 2,5 ng/ml e o coeficiente de variação < 7,0%. Os valores de referência para os valores plasmáticos de vitamina D corporal se encontram na Tabela 3³⁴.

Tabela 3– Definição da reserva corporal de vitamina D baseada nas concentrações plasmáticas de vitamina D (ng/ml)³⁴.

Condição	Valores de 25(OH)D
Normal	≥ 30
Hipovitaminose	20,1 – 29,9
Insuficiência	10,1 – 20
Deficiência	5,1 – 10
Deficiência Severa	≤ 5

Análise Estatística

O método de análise estatística utilizado foi por Intenção de Tratamento (ITT). A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Foram analisadas as seguintes variáveis: 1- clínicas (idade e tempo de menopausa, peso, altura, IMC, gordura corporal, Índice de Massa Muscular, quedas, exercício físico, tabagismo); 2- laboratoriais [25(OH)D, PTH, fosfatase alcalina e creatinina, calciúria de 24hs]; 3- densitométricas

(valore de T-score de coluna lombar e colo de fêmur); 4-estabilométricas (deslocamento látero-lateral, deslocamento ântero-posterior e área elíptica de deslocamento); 5- força muscular de apreensão manual e força muscular dos membros inferiores.

Para comparação entre os grupos em relação às características iniciais (clínicas, antropométricas, bioquímicas e estabilométricas) foi empregado o Teste *t-student* e a distribuição Gama (assimétrica). Na comparação das variáveis antropométricas, bioquímicas e estabilométricas entre os momentos (basal e nove meses) e entre os grupos, utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo (ANOVA) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado para interação entre grupo x momento. E para as variáveis assimétricas foi empregado o mesmo delineamento em medidas repetidas através da distribuição Gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald. Na comparação entre momentos e grupos para as variáveis de força muscular empregou-se o Teste do Qui-Quadrado de Tendência. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), considerando o grupo de mulheres usuárias de vitamina D como resposta comparada a mulheres no grupo placebo para se observarem a possível associação existente entre o risco de quedas (variável dependente) e os grupos de intervenção, sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras).

Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

4 Publicação

4.1 ARTIGO ORIGINAL

Efeito da Suplementação Isolada da Vitamina D sobre o Equilíbrio Postural de Mulheres na Pós-menopausa: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.

Effect of Isolated Vitamin D Supplementation on the Postural Balance of Fallers

Postmenopausal Women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Luciana Mendes Cangussu Oliveira, Eliana Aguiar Petri Nahas, Jorge Nahas-Neto

Setor de Climatério & Menopausa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Endereço para correspondência:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Rua Rubião Júnior, s/n - CEP 18618-970 - Botucatu - SP

Fone: (14) 3811-6227 - Fax: (14) 3882-1933

E-mail: epetri@fmb.unesp.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação isolada de vitamina D (VD) sobre a ocorrência de quedas e o equilíbrio postural em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas.

Métodos: Foi conduzido ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 160 mulheres, idade 50-65anos, amenorréia ≥ 12 meses, com histórico de quedas. As participantes foram randomizadas em dois grupos: VD 1000UI/dia via oral (n=80) ou placebo (n=80). O tempo de intervenção foi nove meses, com avaliações nos momentos, inicial e final. Foram avaliados: o equilíbrio pela estabilometria (plataforma de força computadorizada), a massa muscular pela densitometria de corpo total, e a força muscular pelo teste de pressão manual e teste do agachamento. Os valores séricos de 25(OH)D foram mensurados por HPLC. A análise estatística foi por intenção de tratamento (ITT), empregando-se ANOVA, Qui-Quadrado e Regressão Logística.

Resultados: Após nove meses, valores médios de 25(OH)D aumentaram de $15,0 \pm 7,5$ ng/ml para $27,5 \pm 10,4$ ng/ml (+45.4%) no grupo VD, e diminuíram de $16,9 \pm 6,7$ ng/ml para $13,8 \pm 6,0$ ng/ml (-18.5%) no placebo ($p < 0.001$). A ocorrência de quedas foi maior no grupo placebo (+46.3%) com risco ajustado de 1,95 (IC 95% 1,23-3,08) vezes maior de quedas e 2,80 (IC95% 1,43-5,50) vezes maior de quedas recorrentes quando comparado ao grupo VD ($p < 0.001$). Observou-se redução da oscilação corporal pela estabilometria, com menor amplitude ântero-posterior (-35.5%) e latero-lateral (-37.0%) ($p < 0.001$); e aumento da força muscular (+45.5%) pelo teste do agachamento ($p = 0.036$) apenas no grupo VD. Nas mulheres do grupo placebo houve redução (-5.8%) na massa muscular ($p = 0.030$).

Conclusão: Em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas, a suplementação isolada de vitamina D repercutiu em menor ocorrência de quedas e melhora no equilíbrio postural e na força muscular.

*Apoio financeiro da FAPESP, processo n ° 2011/14447-1.

Palavras chaves: Menopausa; Vitamina D; Queda; Equilíbrio Postural

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effect of isolated vitamin D (VitD) supplementation on the rate of falls and the postural balance in fallers postmenopausal women.

Methods: In this double-blind placebo controlled trial 160 women with age 50-65 years, amenorrhea \geq 12 months and history of falls were included. Participants were allocated at random to receive either 1,000UI VitD /day orally (n = 80) or placebo (n = 80). The intervention time was 9 months, with assessments at initial and final moments. Postural balance was assessed by stabilometry (computerized force platform). Muscle mass was estimated by Total-body DEXA and muscle strength by handgrip strength and chair-rising test. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were measured by HPLC. Data were analyzed according to intention-to-treat, using ANOVA, chi-square and logistic regression.

Results: After 9 months, mean 25(OH)D levels increased from 15.0 ± 7.5 ng/ml to 27.5 ± 10.4 ng/ml (+45.4%) in the VitD group whereas decreased from 16.9 ± 6.7 ng/ml to 13.8 ± 6.0 ng/ml (-18.5%) in the placebo group ($p < .001$). The rate of fall was higher in the placebo (+46.3%, $p < .001$), that presented an adjusted risk of 1.9 (CI 95% 1.23-3.08) times higher of falls and 2.80 (CI 95% 1.43-5.50) times higher of recurrent falls than the VitD group. There was reduction in body sway by stabilometry, with lower amplitude of anteroposterior (-35.5%) and laterolateral (-37.0%) oscillation, only in the VitD group ($p < .001$). In this group, there was significant increased in muscle strength of the lower limbs by chair-rising test (+45.5%, $p = 0.036$). Women in the placebo group presented significant reduction in the muscle mass (-5.8%) ($p = 0.030$).

Conclusion: Fallers postmenopausal women with isolated vitamin D supplementation had a lower rate of falls and improvement in postural balance and muscle strength.

*Financial support by FAPESP; process no. 2011/14447-1.

Key words: Menopause; Vitamin D; Fall; Postural Balance

INTRODUÇÃO

Com envelhecimento, o equilíbrio postural deteriora em consequência a diminuição da capacidade funcional da mulher na pós-menopausa. A prevalência de queixas relacionadas ao equilíbrio na população idosa atinge 85%, e se manifesta como desequilíbrio, desvios de marcha, instabilidade e quedas, com elevada morbidade e mortalidade. As quedas são responsáveis por 90% do crescente aumento de fraturas de quadril e são sexta causa de morte entre mulheres acima de 65 anos. Reduzir o seu risco é forma de minimizar os custos com assistência a mulher na pós-menopausa; e se torna possível à medida que fatores determinantes da queda são identificados e intervenções propostas¹.

A vitamina D (VD) é essencial para manutenção do esqueleto e para absorção de cálcio². Entretanto, a deficiência de VD é condição médica frequente em todo mundo³⁻⁷. Estudo epidemiológico em 18 países de latitudes variadas, avaliando as concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em mulheres na pós-menopausa observou valores baixos em quase todo o planeta, sendo que, em média, 64% das participantes apresentavam valores inadequados⁵. A hipovitaminose D ocorre de forma assintomática, porém a paciente pode apresentar fraqueza muscular com maior risco de quedas e, portanto de fraturas⁸. Receptores de VD (VDR) têm sido identificados em células musculares⁹. Vários estudos têm mostrado que os metabólitos da VD afetam o metabolismo da célula muscular por meio da transcrição genética, pela variação do alelo do VDR, assim como por mecanismos rápidos não envolvendo síntese de DNA^{9,10,11}. A VD por meio de receptores específicos exerce ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética da contração muscular, repercutindo diretamente na capacidade de realizar movimentos rápidos, podendo evitar quedas^{10,11}.

A suplementação de VD parece aumentar a força muscular apendicular e melhorar a função física, sobretudo em mulheres idosas com baixas concentrações de VD^{3,12-15}. Bischoff-Ferrari *et al.*⁹ realizaram meta-análise para avaliar a eficácia da suplementação de VD na prevenção de quedas em indivíduos com idade acima de 65 anos, de ambos os sexos. Os autores observaram heterogeneidade entre os oito ensaios clínicos randomizados incluídos, quanto a dose de VD empregada e a concentração sérica de 25(OH)D. A eficácia da suplementação de VD para prevenção de queda dependeu da dose e das concentrações basais de 25(OH)D. Doses diárias entre 700 UI a 1000 UI, atingindo concentrações séricas entre 24 a 38 ng/ml reduziram o risco de queda entre 19 a 26%. A prevenção de quedas com VD pareceu não depender da suplementação de cálcio e foi obtido com menos de 12 meses de tratamento (2-5 meses), sendo mantido o benefício por até 36 meses⁹.

Muir *et al.*¹⁶, em meta-análise para avaliar o efeito da VD sobre a força muscular e o equilíbrio, observaram que estudos com doses entre 800-1000UI apresentavam efeito benéfico, mas relatam que não foi possível determinar se a combinação com cálcio proporcionou benefícios complementares¹⁶. Murad *et al.*¹⁷, em meta-análise sobre o papel da VD no risco de quedas, observaram que a qualidade das evidências foi baixa a moderada por causa da heterogeneidade das publicação e que a maior parte da evidência é derivada de ensaios envolvendo mulheres idosas. Concluem que a VD combinada com cálcio reduz o risco de quedas, pois há poucos dados sem co-administração de cálcio¹⁷. Rejnmark¹⁸, em revisão do efeito da VD sobre a função muscular, concluiu que as publicações suportam o efeito benéfico sobre a força e função muscular em idosos, mas há falta de estudos em populações mais jovens¹⁸.

A possível função desempenhada pela suplementação de VD isolada sobre o equilíbrio e características musculares está sob investigação atual. Entretanto, a

literatura carece de estudos direcionados às mulheres na pós-menopausa, com idade abaixo dos 65 anos, com o propósito de prevenir ou pelo menos retardar alterações no equilíbrio nessa população de risco para quedas e fraturas. Baseado nesses dados, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação isolada de vitamina D (VD) sobre a ocorrência de quedas e o equilíbrio postural em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Ambulatório de Climatério & Menopausa, da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) de setembro de 2012 a fevereiro de 2013. Para o tamanho amostral considerou-se a incidência de quedas em mulheres na pós-menopausa entre 50 e 65 anos de 48% segundo estudo prévio desenvolvido neste serviço¹⁹ e que a suplementação de VD reduza em torno de 30% essa ocorrência de acordo com revisões prévias^{9,20}. Corrigindo a estimativa para os efeitos dos erros do tipo I (5%) e do tipo II (20%) atribuídos ao estudo, estimou-se a necessidade de avaliar no mínimo 69 mulheres por grupo. Considerando perda de seguimento ao redor de 15%, o tamanho amostral adotado foi de 80 mulheres por grupo. Foram incluídas mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses, idade entre 50 e 65 anos, histórico de queda nos últimos 12 meses e valores de densidade mineral óssea (DMO) superiores a -1,5 DP. E foram excluídas aquelas com: presença de doenças neurológicas com alteração do equilíbrio; doença músculo-esquelética com deformidade de membros inferiores; presença de deficiência

cognitiva; deficiência visual sem correção; sintomas clínicos de tontura, zumbido, hipoacusia e plenitude auricular (vestibulopatias não controladas); síndrome consuptiva; hipertensão arterial não controlada ou hipotensão postural; ingestão de medicamentos que alterem o equilíbrio (agentes sedativos e hipnóticos); etilista; obesidade grau III; uso de doses farmacológicas de VD; presença de hiperparatireoidismo primário ou hipercalciúria; insuficiência renal e hepatopatias. Todas as participantes foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos e confidencialidade dos dados, sem quaisquer prejuízos para as mesmas. Foi solicitada a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP. Este estudo foi registrado e aprovado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-222wfk.

Avaliação Dados Clínicos

Foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados clínicos: idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, paridade, tabagismo atual, acuidade visual, histórico de quedas/fraturas (últimos 12 meses), vestibulopatias, hipertensão, doenças osteoarticulares, uso de medicamentos, atividade física e pressão arterial. A acuidade visual foi avaliada por meio de análise subjetiva com perguntas sobre a interferência da visão na sua vida diária e uso ou não de óculos. Todas as participantes preencheram recordatório alimentar de 24 horas. A partir desses dados foi realizada a quantificação dietética do cálcio. Foram obtidos os valores de T-score (em desvio-padrão) de coluna lombar e colo de fêmur de laudos de densitometria óssea (DXA, QDR-2000, Hologic) dos últimos 12 meses. Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea

($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$) e circunferência da cintura. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 1995 para classificação das pacientes, conforme o IMC: $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso e $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ obesidade. Para a medida da cintura foi considerada menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior, sendo a leitura realizada no momento da expiração. Foi considerada aumentada acima de 88 cm^{21} .

Protocolo de suplementação

As pacientes foram randomizadas, em sequência de numeração pré-estabelecida, em dois grupos: VD, com suplementação de vitamina D (n=80) e PL, usuárias de placebo (n=80) (Figura 1). A investigadora principal (Cangussu LM) e as pacientes não tiveram conhecimento prévio dos referidos grupos e das diferentes numerações, apenas o farmacêutico responsável pela manipulação do placebo. Assim, 80 pacientes receberam 1000UI de VD (colicalciferol, DePura[®], Sanofi-Aventis, Brasil) cinco gotas, via oral (cada gota contém 200UI, frasco de 20ml), durante nove meses. As outras 80 pacientes receberam placebo (composição de aroma de limão em pó 1%, Edta 0,2%, aroma líquido qsp, e vaselina líquida qsp, em 20ml), cinco gotas, via oral, com mesma característica e sabor. Os frascos foram idênticos, embalados e numerados em código pelo farmacêutico para não identificação do grupo pelas participantes do estudo. A prescrição da medicação foi executada pelo médico responsável (Nahás EAP). As participantes foram orientadas a retornar com os frascos a cada visita para contabilizar a medicação não usada e determinar a aderência. O tempo de seguimento foi de nove meses com avaliações nos momentos, basal e final.

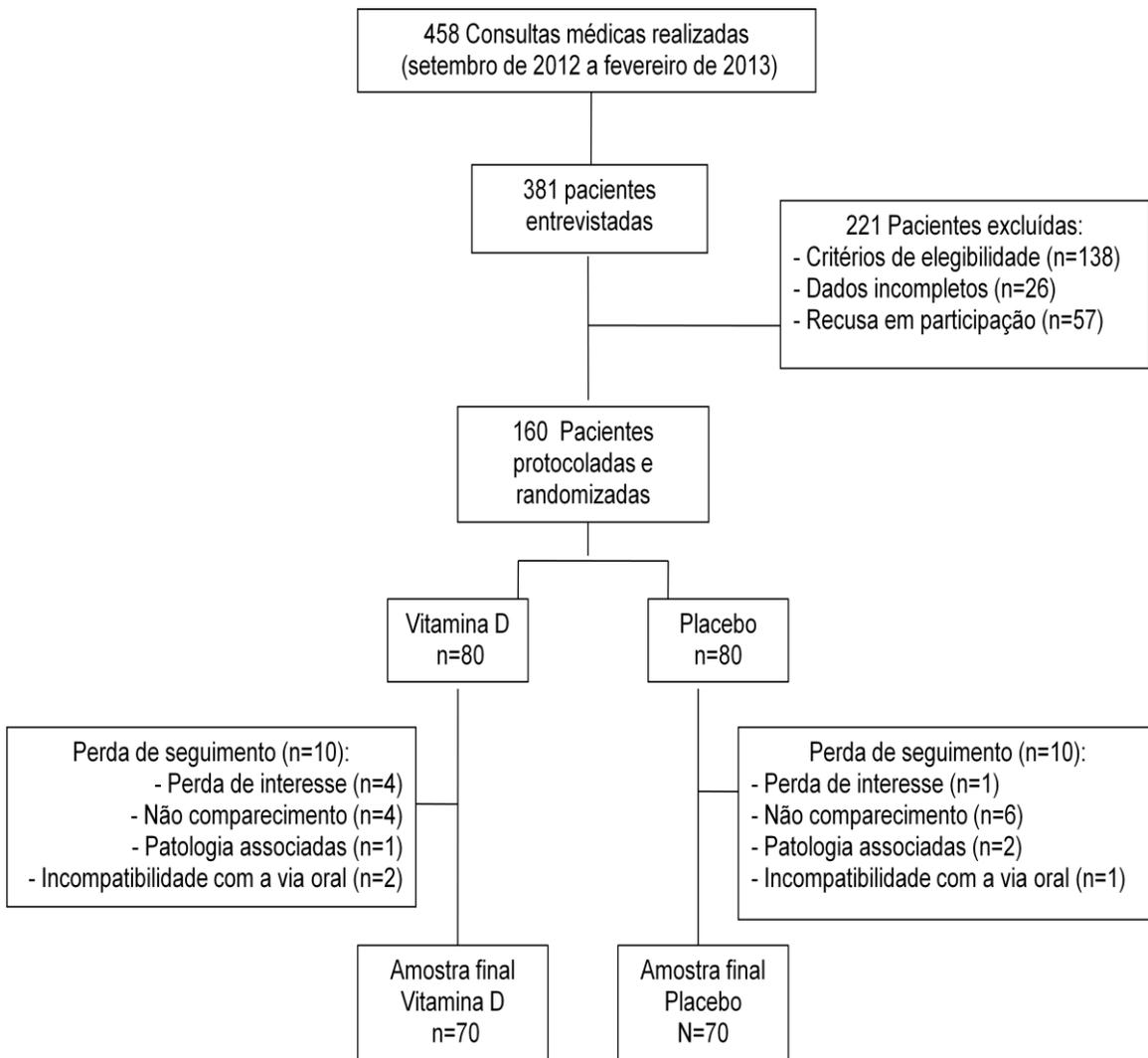


Figura 1- Fluxograma das pacientes incluídas no estudo

Avaliação do equilíbrio e da força muscular

O equilíbrio foi avaliado pela estabilometria e a força muscular de membro superior pelo teste de força de pressão manual (*HandGrip*) e de membros inferiores pelo teste de agachamento, nesta ordem padronizada. As avaliações do equilíbrio e da força foram realizadas pelo mesmo avaliador (Cangussu LM), em ambiente silencioso, sala destinada para avaliações clínicas, evitando-se distrações durante os mesmos. As avaliações foram realizadas nos momentos, basal e final.

A estabilometria avalia o equilíbrio pela quantificação das oscilações corporais. Para essa avaliação utilizou-se a plataforma de força modelo *FootWork* (IST *Informatique*) acoplada a computador que registrou os deslocamentos do centro de pressão (CP) no plano da plataforma (X,Y) nas direções anteroposteriores (Y) e laterolaterais (X), por meio da força exercida na plataforma pelas plantas dos pés, captadas pelo software *FootWork* (v 2.9.9.0). Durante o exame, foi solicitado à paciente adotar a postura ortostática sobre a plataforma, com o apoio bipodálico e descalça, pés alinhados anteriormente e com distância sem ultrapassar o alinhamento dos ombros, braços relaxados ao longo do corpo, com olhar em alvo fixo à frente, permanecendo com os olhos abertos por 20 segundos. Com relação ao número de tentativas, foram realizadas três repetições, utilizando para análise a média dos resultados. Os parâmetros estabilométricos analisados foram: amplitude média de deslocamento CP no plano lateral (eixo X, cm); amplitude média de deslocamento do CP no plano ântero-posterior (eixo Y, cm); e a área elíptica do deslocamento do CP no plano da plataforma (cm²)²².

Para o teste de preensão manual foi utilizado dinamômetro hidráulico palmar (Jamar®, Los Angeles, Califórnia, Estados Unidos), com escala de graduação de 0-100 kg. Com a paciente em posição sentada, o teste foi executado com máxima pressão exercida manualmente pela paciente com a mão dominante em três tentativas, e foi considerado o valor da maior tentativa, em kg. Considera-se ótimo, para mulheres acima de 50 anos, carga $\geq 31\text{Kg}$ e 34 Kg , bom entre $20\text{-}30\text{ kg}$ e $22\text{-}33\text{ Kg}$ e ruim $\leq 19\text{ Kg}$ e 21 Kg para mão esquerda e direita, respectivamente²³.

O teste de agachamento avalia a resistência e força muscular da coxa (músculos quadríceps e isquiotibial), que são usados no controle postural, empregando o próprio peso corporal como carga. Para o teste solicitou-se a participante agachar-se devagar, dedicando quatro segundos para a fase descendente de cada agachamento e

dois segundos para a sua ascendente, até que toque ligeiramente o assento da cadeira a cada repetição; cruzar os braços sobre o peito e manter as costas eretas se possível, não deixando os joelhos se estenderem a frente da linha dos pés. A participante deve realizar a maior quantidade possível de agachamentos perfeitos, sem saltar, sentir dor, perder o equilíbrio ou realizá-los em menos de seis segundos. Ao final comparam-se o número de agachamentos com os da categoria de pontuação apropriada para avaliar o nível de condicionamento de força. Estes são categorizados segundo faixa etária em nível baixo e abaixo da média quando o número for inferior a 12 repetições entre 45 a 59 anos, inferior a 9 entre 60 a 69 anos e inferior a 6 acima dos 70 anos; nível médio ou acima da média entre 12 e 17 repetições, entre 9 e 14 e entre 6 e 11 repetições respectivamente; e nível alto acima de 17, acima de 14 e acima de 11 repetições respectivamente²⁴.

Avaliação da Massa Muscular

A massa muscular e a gordura corporal foram avaliadas pela absorciometria radiológica de feixes duplos de energia (DXA) no momento inicial e após nove meses, pelo densitômetro Lunar Prodigy Primo (General Electric®, Madison, USA), e determinados em gramas sobre área ou volume (g/cm^2). A precisão para avaliação da massa livre de gordura é 1% e para a massa gordurosa 2%²⁵. Para minimizar a variação interavaliador, todos os exames foram realizados pelo mesmo observador. Os valores de referência satisfatórios são $\geq 38,9$ kg para massa muscular total, e $< 37,3\%$ para gordura corporal total, em indivíduos com idade acima de 50 anos²⁶. A massa gorda e a massa livre de gordura foram mensuradas na região que estende dos ombros até a falange distal dos pés. Para diagnóstico de sarcopenia foi utilizado a massa muscular esquelética apendicular (MMEa), massa muscular das pernas e dos braços. O índice de massa muscular (IMM) foi calculado a partir da fórmula: IMM = massa muscular de braços +

pernas (kg)/altura² (m), sendo considerada sarcopenia quando a IMM for \leq dois desvios-padrão da população feminina de referência. Isto é, quando o valor encontrado for $< 5,75\text{kg/m}^2$ ²⁷.

Avaliação Laboratorial

Foram realizados os seguintes exames séricos: creatinina, cálcio total (Ca), fosfatase alcalina total (FA) e paratormônio (PTH). Para dosagem de creatinina, Ca e FA foi empregado o método da química seca com equipamento de automatização, modelo Vitros 950[®] (Johnson-Johnson, Rochester, NY, USA). E para o PTH pelo método da quimioluminescência, automação em imunoensaio modelo Immulite 2000[®] (DPC- Diagnostic Products Corporation, CA, USA). Os valores considerados dentro da normalidade foram para: creatinina de 0,7 a 1,2 mg/dl, Ca de 8,4-10,2 mg/dl e FA de 36-126 U/L e PTH de 11 a 65pg/ml. A calciúria em urina de 24horas foi analisada pelo método da química seca, por meio do aparelho Uriyxon 300 (Düren, Alemanha), considerado normal para mulheres $< 250\text{mg}/24\text{hs}$ ²⁸.

Os valores de 25(OH)D foram dosados no momento basal e aos nove meses (para avaliar a biodisponibilidade e aderência ao tratamento), por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), pelo sistema HPLC Isocrático com injetor manual Rheodyne[®], modelo 7725i, com loop de 20 μL e detector de UV-VIS Waters, modelo M-484, com coluna RP 18 com 4.0mm x 15cm e partículas de 5 micras (Sigma-Aldrich[®] Co. LLC, St. Louis, MO, USA). O limite de detecção foi de 2,5 ng/ml e o coeficiente de variação $< 7,0\%$. Foram considerados normais valores ≥ 30 ng/ml, hipovitaminose de entre 29,9-20 ng/ml, insuficiêncica de 19,9-10 ng/ml, deficiência 9,9-5,0 ng/ml e deficiência severa < 5 ng/ml¹⁸.

Análise Estatística

O método de análise estatística utilizado foi por intenção de tratamento (ITT). As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características iniciais (clínicas, antropométricas, bioquímicas e estabilométricas) foi empregado o Teste *t-student* e a distribuição Gama (assimétrica). Na comparação das variáveis antropométricas, bioquímicas e estabilométricas entre os momentos (basal e nove meses) e entre os grupos, utilizou-se o delineamento em medidas repetidas no tempo (ANOVA) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado para interação entre grupo x momento. E para as variáveis assimétricas foi empregado o mesmo delineamento em medidas repetidas por meio da distribuição Gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald. Na comparação entre momentos e grupos para as variáveis de força muscular empregou-se o Teste do Qui-Quadrado de Tendência. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), considerando o grupo de mulheres usuárias de vitamina D como resposta comparada a mulheres no grupo placebo, para se observarem a possível associação existente entre o risco de quedas (variável dependente) e os grupos de intervenção, sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2.

Resultados

A comparação das características clínicas, antropométricas e laboratoriais iniciais entre as mulheres submetidas à suplementação de VD (n=80) ou ao placebo (n=80) está apresentada na Tabela 1. Observa-se que os grupos foram homogêneos para todas as variáveis avaliadas ($p>0,05$). A média de idade das pacientes incluídas foi de $58,8 \pm 6,6$ anos para o grupo VD e de $59,3 \pm 6,7$ anos para o grupo PL, com tempo de menopausa $12,0 \pm 8,8$ anos e $12,3 \pm 8,4$ anos, respectivamente. Em ambos os grupos, as pacientes foram classificadas, em média, como sobrepeso (IMC de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$) e com deposição central de gordura ($CC > 88\text{cm}$). O IMM apresentou-se dentro dos valores normais para os dois grupos, sem sarcopenia ($< 5,75\text{kg/m}^2$). A média estimada de ingestão dietética de cálcio foi acima de 700mg/dia , sem diferença entre grupos. As pacientes apresentaram em média DMO normal em ambos os sítios avaliados. Em ambos os grupos, os valores médios de 25(OH)D indicavam insuficiência de VD. Os valores médios de PTH, cálcio, FA, creatinina e calciúria de 24hs estavam dentro da normalidade (Tabela 1).

Na comparação das características antropométricas entre grupos e entre momentos, observou-se diferença significativa ($p=0.030$) apenas no grupo placebo, que apresentou redução ($-5,8\%$) do IMM ao final da intervenção, indicando perda progressiva da massa muscular corporal. Não foram encontradas diferenças significativas nos demais parâmetros avaliados (Tabela 2).

A Tabela 3 demonstra a comparação das características laboratoriais entre grupos e entre momentos. Observou-se aumento significativo na concentração plasmática de 25(OH)D para o grupo suplementado com VD, com variação positiva de $45,4\%$. E para o grupo placebo houve diminuição dos valores de 25(OH)D, com

variação negativa de 18,5%, com diferença significativa entre os grupos ($p = 0.049$) e entre os momentos ($p < 0.001$). Não foram encontradas diferenças significativas nos demais parâmetros avaliados (Tabela 3). No momento final, na estratificação dos valores plasmáticos de 25(OH)D observou-se que 62,5% das pacientes do grupo placebo apresentavam insuficiência de VD contra 26,3% daquelas do grupo suplementado. A deficiência de VD foi encontrada apenas no grupo placebo em 21,3% (dados não demonstrados).

Na comparação dos resultados dos testes para avaliação da força muscular em membro superior e membros inferiores, observou-se apenas diferença significativa ($p = 0.036$) entre os momentos no teste de agachamento. O grupo de VD apresentou aumento de 45,5% dos indivíduos classificados como fortes e uma diminuição de 23,3% de indivíduos classificados como fracos, durante a avaliação final da força muscular de membros inferiores. Não houve variações significantes no grupo placebo. No teste do handgrip nenhuma diferença foi observada em ambos os grupos (Tabela 4).

Na Tabela 5 foram comparados os parâmetros estabilométricos do equilíbrio postural entre grupos e entre momentos. No grupo de usuárias de VD houve redução significativa ($p < 0.001$) nas oscilações corporais laterolateral (-35.5%) e anteroposterior (-37.0%), com diminuição na área elíptica de deslocamento corporal de 60,2%, com significativa diferença entre momentos e, quando comparada ao grupo placebo (Tabela 5).

Ao final do período de intervenção, a ocorrência e a frequência de quedas foram significativamente menor no grupo VD quando comparado ao grupo placebo, 23,7% vs 46,3%, e 23,7% vs 46,2%, respectivamente. Mulheres no grupo placebo apresentaram risco ajustado de 1,95 (OR) vez de cair (IC 95% 1.23 - 3.08) e 2,8 (OR)

vezes maior para quedas recorrentes (IC 95% 1.43 - 5.50) que aquelas suplementadas com a VD ($p=0,003$) (Tabela 6).

Tabela 1. Comparação das características clínicas, antropométricas e laboratoriais iniciais entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à suplementação de vitamina D (n=80) ou placebo (n=80).

Parâmetros	Vitamina D	Placebo	Valor de P
Idade (anos)	58.8 (6.6)	59.3 (6.7)	0.654
Idade menopausa (anos)	46.8 (6.2)	46.9 (5.6)	0.882
Tempo de Menopausa (anos)	12.0 (8.8)	12.3 (8.4)	0.804 [#]
PAS (mmHg)	133.8 (20.1)	136.5 (20.9)	0.418
PAD (mmHg)	80.8 (13.0)	81.0 (10.9)	0.911
IMC (kg/m ²)	29.2 (5.3)	29.9 (4.7)	0.386
CC (cm)	93.4 (12.3)	93.9 (10.5)	0.782
MMT (kg)	38.4 (5.2)	39.5 (5.3)	0.177
IMM (kg/m ²)	7.2 (1.0)	7.3 (0.9)	0.574
Gordura Corporal (%)	43.5 (6.4)	42.6 (7.4)	0.403
Cálcio Dietético (mg/dia)	750.4 (314.9)	798.9 (426.3)	0.723 [#]
DMO coluna lombar (g/cm ²)	0.5 (1.0)	0.7 (0.9)	0.209 [#]
DMO colo de fêmur (g/cm ²)	0.4 (1.6)	0.5 (1.4)	0.795 [#]
25(OH)D (ng/mL)	15.0 (7.5)	16.9 (6.7)	0.086
PTH (pg/mL)	57.8 (19.4)	57.7 (28.1)	0.126
Fosfatase Alcalina (U/L)	91.2 (24.4)	93.5 (29.4)	0.585
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.2)	0.7 (0.1)	0.955
Cálcio (mg/dL)	9.6 (0.5)	9.5 (0.5)	0.390
Calciúria 24hs (mg/24)	113.5 (65.2)	125.5 (84.1)	0.205 [#]

Valores médios (desvio padrão). PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; CC, circunferência da cintura; MMT, massa muscular total; IMM, índice de massa muscular; IMC, índice de massa corporal; DMO, densidade mineral óssea 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; PTH, paratormônio. Diferença significativa se $P < 0,05$ (*Teste *t-Student* e [#]Teste de Distribuição Gama).

Tabela 2. Comparação das características antropométricas entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à suplementação de vitamina D (n=80) ou placebo (n=80), no momento basal e após nove meses de intervenção.

Indicador/Grupo	Basal	9 meses	Variação (%)[#]	Valor de P*
<i>IMC (kg/m²)</i>				
Placebo	29.9 (4.7) ^a	30.2 (4.6) ^a	0.21 (0.7%)	0.993
Vitamina D	29.2 (5.3) ^a	29.6 (5.6) ^a	0.36 (1.2%)	0.968
<i>Circunferência da Cintura (cm)</i>				
Placebo	93.9 (10.5) ^a	94.5 (10.7) ^a	0.57 (0.6%)	0.989
Vitamina D	93.4 (12.3) ^a	94.5 (13.4) ^a	1.05 (1.1%)	0.942
<i>Massa Muscular Total (kg)</i>				
Placebo	39.5 (5.3) ^a	38.9 (4.8) ^a	-0.55 (-1.4%)	0.904
Vitamina D	38.4 (5.2) ^a	38.9 (5.4) ^a	0.53 (1.4%)	0.915
<i>IMM (kg/m²)</i>				
Placebo	7.3 (1.0) ^a	6.8 (0.8) ^a	-0.42 (-5.8%)	0.030
Vitamina D	7.1 (1.0) ^a	6.9 (1.0) ^a	-0.30 (-4.1%)	0.207
<i>Gordura Corporal (%)</i>				
Placebo	43.5 (6.4) ^a	43.4 (6.6) ^a	-0.13 (-0.3%)	0.999
Vitamina D	42.6 (7.4) ^a	42.6 (7.8) ^a	0.07 (0.2%)	0.999

Valores médios (desvio padrão). IMC, índice de massa corporal; IMM, índice de massa muscular.

[#]Variação Absoluta: valores finais subtraídos dos valores basais.

*P-valor mostra a diferença significativa entre momentos ($P < 0.05$) e letras diferentes (a,b) mostram diferenças significante entre grupos e letras iguais (a,a) sem diferença ($p > 0,05$) (ANOVA seguida de Teste de Tukey).

Tabela 3. Comparação das características laboratoriais entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à suplementação de vitamina D (n=80) ou placebo (n=80), no momento basal e após nove meses de intervenção.

Indicador/Grupo	Basal	9 meses	Variação (%) [#]	Valor de P*
<i>25(OH)D (ng/mL)</i>				
Placebo	16.9 (6.7) ^a	13.8 (5.9) ^a	-3.14 (-18.5%)	0.049
Vitamina D	15.0 (7.5) ^a	27.5 (10.4) ^b	12.48 (45.38%)	<0.001
<i>PTH (pg/mL)</i>				
Placebo	57.7 (28.1) ^a	63.0 (23.5) ^a	5.34 (8.5%)	0.493
Vitamina D	57.8 (19.4) ^a	50.6 (23.8) ^a	-7.17 (-12.4%)	0.233
<i>Fosfatase Alcalina (U/L)</i>				
Placebo	93.5 (29.5) ^a	91.9 (27.0) ^a	-1.54 (-1.6%)	0.982
Vitamina D	91.1 (24.4) ^a	91.1 (24.5) ^a	0.0 (0.0%)	1.000
<i>Creatinina (mg/dL)</i>				
Placebo	0.7 (0.1) ^a	0.8 (0.2) ^a	0.02 (2.6%)	0.929
Vitamina D	0.7 (0.2) ^a	0.7 (0.2) ^a	-0.01 (-1.4%)	0.984
<i>Calciúria 24hs (mg/24)</i>				
Placebo	125.5 (84.1) ^a	130.2 (86.1) ^a	4.73 (3.6%)	0.589
Vitamina D	113.5 (65.2) ^a	109.8 (61.0) ^a	-3.68 (-3.2%)	0.504

Valores médios (desvio padrão). 25(OH)D, 25 hidroxivitamina D; PTH, paratormônio.

[#]Varição Absoluta: valores finais subtraídos dos valores basais.

*P-valor mostra a diferença significativa entre momentos ($P < 0.05$) e letras diferentes (a,b) mostram diferenças significante entre grupos e letras iguais (a,a) sem diferença ($p > 0,05$) (ANOVA seguida de Teste de Tukey).

Tabela 4. Comparação dos parâmetros referentes à força muscular entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à suplementação de vitamina D (n=80) ou placebo (n=80), no momento basal após nove meses de intervenção.

Indicador/Grupo	Basal			9 meses			Variação (%) [#]			Valor de P*
	<i>Forte</i>	<i>Regular</i>	<i>Fraco</i>	<i>Forte</i>	<i>Regular</i>	<i>Fraco</i>	<i>Forte</i>	<i>Regular</i>	<i>Fraco</i>	
Teste de Agachamento										
Placebo	32	23	25	36	12	32	04 (11.1%)	-11 (-47.8%)	07 (21.9%)	0.787
Vitamina D	24	26	30	44	13	23	20 (45.5%)	-13 (-49.7%)	-07 (-23.3%)	0.013
Teste Handgrip										
	<i>Ótimo</i>	<i>Bom</i>	<i>Ruim</i>	<i>Ótimo</i>	<i>Bom</i>	<i>Ruim</i>	<i>Ótimo</i>	<i>Bom</i>	<i>Ruim</i>	
Placebo	08	47	25	06	48	26	-02 (-25%)	01 (2.1%)	01 (3.8%)	0.689
Vitamina D	04	49	27	04	51	25	0 (0.0%)	02 (3.9%)	-02 (-7.4%)	0.772

Valores correspondem ao número de mulheres por categorias (forte, regular e fraco).

[#]Variação Absoluta: valores finais subtraídos dos valores basais (% em relação ao grupo).

*P-valor mostra a diferença significativa entre momentos ($p < 0.05$) (Teste de Qui-Quadrado de Tendência).

Tabela 5. Comparação dos parâmetros estabilométricos do equilíbrio postural entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à suplementação de vitamina D (n=80) ou placebo (n=80), no momento basal e após nove meses de intervenção.

Indicador/Grupo	Basal	Final	Variação (%)[#]	Valor de P*
<i>Deslocamento L/L eixo X (cm)</i>				
Placebo	1.93 ±0.80 ^a	2.16 ±1.19 ^a	0.23 (10.6%)	0.433
Vitamina D	2.03 ±0.88 ^a	1.31 ±0.82 ^b	-0.72 (-35.5%)	<0.001
<i>Deslocamento A/P eixo Y (cm)</i>				
Placebo	2.17 ±0.79 ^a	2.28 ±1.12 ^a	0.11 (4.8%)	0.883
Vitamina D	2.22 ±1.10 ^a	1.40 ±0.65 ^b	-0.82 (-37.0%)	<0.001
<i>Área elíptica de deslocamento (cm²)</i>				
Placebo	3.25 ±1.87 ^a	3.18 ±2.52 ^a	-0.07 (-2.2%)	0.765
Vitamina D	3.24 ±2.00 ^a	1.29 ±0.82 ^b	-1.95 (-60.2%)	<0.001

Valores médios (± desvio padrão). L/L, látero/lateral; A/P, ântero-posterior.

[#] Variação Absoluta: valores finais subtraídos dos valores basais. Valores positivos indicam aumento na oscilação corporal e valores negativos indicam diminuição na oscilação corporal.

*p-valor mostra a diferença significativa entre momentos ($p < 0.05$) e (a,b) mostram diferenças significativa entre grupos e (a,a) sem diferença ($p > 0,05$) (medidas repetidas por meio da distribuição Gama seguido do teste de comparação múltipla de Wald).

Tabela 6. Comparação da ocorrência e frequência de quedas entre as mulheres na pós-menopausa submetidas à suplementação de vitamina D (n=80) ou ao Placebo (n=80).

Parâmetros	Placebo	Vitamina D	OR (IC) [#]	*Valor de p
Quedas	37 (46.3)	19 (23.7)	1.95 (1.23 - 3.08)	0.0028
Frequência de Quedas			2.80 (1.43 - 5.50)	0.0027
0	43 (53.7%)	61 (76.3%)		
1 a 3	33 (41.2%)	18 (22.5%)		
≥ 4	04 (5.0%)	01 (1.2%)		

Valores expressos em números e porcentagem entre parênteses.

IC, intervalo de confiança.

[#]Odds Ratio (OR) ajustado por regressão logística para idade e tempo de menopausa

*Diferença significativa se $p < 0,05$ (Teste do Qui-quadrado).

DISCUSSÃO

O estado de hipovitaminose D é comumente encontrado em mulheres na pós-menopausa. Entre as prováveis causas descrevem-se: baixa exposição solar e capacidade reduzida de produção de VD²⁹; função renal diminuída³⁰; menor absorção de VD pelo trato gastrointestinal¹⁰; e uso de múltiplas drogas que podem interferir na absorção e na metabolização da VD. Outros fatores também influenciam a capacidade de produção de VD pela pele: uso de filtro solar, cor da pele, roupa e idade²⁹. Além disso, a expressão do gene VDR no músculo humano diminui com a idade³¹. Isto pode tornar os músculos mais vulneráveis a baixos valores de VD, contribuindo para sarcopenia e quedas^{32,33}. No presente estudo, a intervenção com vitamina D em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas, repercutiu em menor ocorrência de quedas e melhora no equilíbrio postural e na força muscular.

Ao final de nove meses de suplementação de 1000IU/dia de VD houve redução na taxa de quedas em 76,3%. Resultado semelhante foi encontrado por Bischoff-Ferrari *et al.*³⁴ que avaliaram, em 345 idosos, os efeitos da suplementação de VD 700UI associada a 500mg de cálcio por 3 anos e demonstram que a taxa de quedas foi 65% menor quando comparado ao grupo de cálcio isolado, especialmente entre as mulheres. Em meta-análise realizada pelos mesmos autores⁹, o efeito dose-dependente da suplementação de VD na redução de quedas foi avaliado em oito ensaios clínicos com 2.426 idosos. Comparado com placebo, doses de VD entre 700 - 1000 UI reduziram o risco de quedas em 19%, mas doses mais baixas não obtiveram efeito. Concentrações plasmáticas de 25(OH)D superiores a 24 ng/ml reduziram quedas em 23%, mas valores inferiores não apresentaram efeito protetor. No presente estudo, mulheres do grupo placebo com valores de 25(OH)D, em média de 13.8 ng/ml

apresentaram risco elevado para quedas e para recorrência, com risco 2,8 vezes maior de caírem novamente. Em estudo prospectivo, avaliando 1231 participantes com mais de 65 anos, aqueles com valores de 25(OH)D inferiores a 10ng/mL eram mais propensos a quedas recorrentes (OR 1,78 para ≥ 2 quedas)³⁵.

A mais recente meta-análise sobre o efeito da VD e risco de quedas, que incluiu 26 ensaios clínicos de moderada qualidade, envolvendo 45.782 participantes, principalmente mulheres idosas, constatou redução significativa no risco de quedas com a suplementação da VD (OR 0,86 para ≥ 1 queda). A redução de quedas foi mais proeminente em pacientes com baixos valores séricos de 25(OH)D e com a co-administração de cálcio¹⁷. Os autores não encontraram redução significativa no risco entre os estudos com suplementação isolada de VD (OR 0,97; IC95% 0,84 –1,11). Entretanto, potenciais fatores podem ter contribuído para esse resultado como: participantes com idade acima dos 75 anos, institucionalizados ou em reabilitação e emprego de doses variáveis entre 400 a 800 UI/dia ou 300.000 a 600.000 UI/ano. Um estudo sugeriu que altas doses de VD aumentaram o risco de quedas. Em 2010, ensaio clínico randomizado, empregando dose anual de 500.000 UI de VD em 2256 mulheres idosas, demonstrou aumento de quedas particularmente três meses após a dose, com taxa de incidência 1,31 em comparação ao placebo. Os pesquisadores especulam que como existe um sistema de autorregulação por indução da enzima 24-hidroxilase que inativa 25(OH)D e 1,25(OH)D, grandes doses de colecalciferol pode resultar em excesso da 24-hidroxilase, degradando rapidamente a dose administrada e potencialmente contribuiria para subsequente deficiência³⁶.

A redução de quedas associada à VD é biologicamente plausível e pode ser explicada por vários mecanismos¹⁷. Valores sanguíneos reduzidos de 25(OH)D estão associados com diminuição da força muscular³⁷. Receptores de VD são encontrados no

tecido muscular com ligações na ativação da síntese de proteína muscular³⁸. A suplementação de VD pode aumentar em 30% a concentração de VDR intramionucleares e em 10% o tamanho da fibra muscular³. Isto pode contribuir na redução da oscilação corporal, melhora na força muscular, e em última análise, na menor propensão para quedas^{15,16,31,33}. Na presente pesquisa, diferentemente do grupo placebo, as usuárias de VD apresentaram redução nas oscilações corporais pela estabilometria e melhora na força muscular de membros inferiores pelo teste do agachamento, o que pode ter contribuído para redução na taxa de quedas.

Aumento da força muscular dos membros inferiores foi identificado em 45,5% das usuárias de VD deste ensaio. Em concordância com nossos resultados, estudos mostraram melhora da força dos membros inferiores após suplementação de VD em idosos institucionalizados³⁹ e em residentes da comunidade, em especial naqueles com valores de 25(OH)D basais inferiores a 20ng/mL⁴⁰. Outros estudos observaram melhora significativa na força muscular isométrica em resposta ao tratamento com VD^{15,39,41}. Bischoff-Ferrari *et al.*⁴¹ demonstraram aumento de 17% na força muscular de extensão do joelho no grupo de idosos tratados com VD quando comparados ao grupo placebo. Pfeifer *et al.*¹⁵, em resposta a seis meses de tratamento com 800 UI/dia de VD, observaram aumento da força muscular do quadríceps em comparação com placebo. Moreira-Pfrimer *et al.*³⁹ encontraram melhora da força máxima de flexores do quadril e extensores do joelho em indivíduos tratados com VD em comparação com placebo. Com relação ao efeito da suplementação de VD sobre a força de apreensão manual (Teste de *Handgrip*), outros estudos também não demonstraram efeitos significativos na força muscular de membro superior⁴²⁻⁴⁴.

Nesta pesquisa, apenas as usuárias de VD apresentaram melhora nas oscilações corporais, com reduções superiores a 35% dos valores iniciais em todas as

condições avaliadas do equilíbrio postural, dados estes concordantes com pesquisas prévias. Dois ensaios clínicos randomizados compararam o efeito de 800IU de VD associado a 1000mg de cálcio/dia ou de cálcio isolado sobre o equilíbrio em idosos. Os grupos de VD apresentaram reduções de até 28% na oscilação corporal, quando comparados com os grupos de cálcio isolado^{15,32}. Dhesi *et al.*¹⁴ relataram que a suplementação 600.000 UI ergocalciferol intramuscular em 70 pacientes idosos, com história de quedas e concentração de 25(OH)D inferior a 12 ng/ml, reduziu em 13% a amplitude de oscilação postural quando comparado ao grupo placebo¹⁴. Alsayed *et al.*⁴⁵ observaram associação inversa significativa entre a concentração de VD e a oscilação postural no grupo de pacientes com valores plasmáticos de 25(OH)D inferiores 16 ng/ml, sugerindo que a suplementação de VD deve ser considerada para aqueles com insuficiência de VD com o objetivo de prevenir quedas⁴⁵.

O estado nutricional de VD no organismo humano é avaliado pelas concentrações sanguíneas de 25(OH)D. Entre as mulheres investigadas, inicialmente os valores de 25(OH)D estavam muito abaixo dos padrões desejados, classificando-as com insuficiência de VD (abaixo de 20ng/ml). As recomendações da *International Osteoporosis Foundation* (IOF) e da *Endocrinology Society* foram baseadas em duas meta-análises de ensaios duplo-cegos randomizados controlados, sugerindo que para redução de quedas seriam necessários valores superiores a 24ng/ml⁹ e para redução de fraturas acima de 30ng/ml⁴⁶. Estes dados estão em concordância com nossos resultados, pois ao final de nove meses de suplementação de VD, valores plasmáticos médios de 27,5 ng/mL foram atingidos. Por outro lado, o grupo não suplementado apresentou redução nas concentrações plasmáticas, aproximando-se de um quadro de deficiência de VD. A população estudada neste ensaio clínico foi de mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas que recebeu doses diárias de 1000UI de VD, conforme o

recomendado para mulheres saudáveis na pós-menopausa de 800-1000 UI/dia de VD para manter valores plasmáticos de 25(OH)D suficientes⁴⁷. Entretanto, mulheres na pós-menopausa com fatores de risco para hipovitaminose D devem ser avaliadas e tratadas de forma adequada e individualizada⁴⁸.

Entre as limitações deste estudo, a primeira relaciona-se a representatividade da amostra. Por tratar de um grupo de mulheres na pós-menopausa atendidas em serviço público de saúde, entende-se que estão em contato periódico com profissionais médicos e em cuidado permanente com a saúde em geral. Segundo, o histórico de quedas foi obtido por meio de entrevista semi-estruturada que identificou a ocorrência e o número de quedas, propiciando um viés recordatório. E terceiro, quanto ao controle efetivo e real do uso correto da suplementação, apesar das orientações sobre o modo de administração e a devolução dos frascos vazios indicando consumo total do produto.

Por outro lado, o presente estudo tem pontos fortes como o emprego do método de HPLC para dosagem de 25(OH)D, que apresenta maior sensibilidade. Enquanto, os imunoenaios automatizados disponíveis comercialmente apresentam especificidade variável para 25(OH) D2 e D3, o HPLC tem maior especificidade e são capazes de detecção de 25(OH) D2 e D3 separadamente⁴⁹. A plataforma de força computadorizada, empregada neste estudo, é capaz de quantificar as oscilações corporais de forma objetiva, analisando com maior precisão as variáveis relacionadas ao equilíbrio postural⁵⁰. Além do importante diferencial quanto ao tipo de população estudada, de mulheres saudáveis na pós-menopausa, com idade inferior a 65 anos, trazendo importantes contribuições sobre a suplementação isolada de VD com o propósito de prevenir ou pelo menos retardar alterações no equilíbrio nessa população de risco para quedas e fraturas.

Em conclusão, a suplementação isolada de VD em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas proporcionou expressivo fator protetor contra a ocorrência e recorrência de quedas, melhora significativa do equilíbrio postural com redução das oscilações corporais e relevante aumento da força muscular.

REFERENCIAS

1. Barrett-Cornor E, Weiss TW, McHorney CA, *et. al.* Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Osteoporos Int.* 2009;20:715-22.
 2. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248-54.
 3. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, *et. al.* A randomized study on the effect of vitamin D3 supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):1927-35.
 4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
 5. Lips P, Hosking K, Lipunner K, *et. al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women 25OHD with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Inter Med.* 2006;260(3):245-54.
 6. Russo LAT, Gregório LH, Lacativa PGF, *et. al.* Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(9):1079-87.
 7. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, *et. al.* Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29:784-8.
 8. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, *et. al.* Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1193-201.
 9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et. al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:3692-8.
-

-
10. Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(4):495-502.
 11. Barr R, Macdonald H, Stewart A, *et. al.* Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int.* 2010;21:457–66.
 12. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et. al.* Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1113–8.
 13. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et. al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18:343–51.
 14. Dhesei JK, Jackson SH, Bearne LM, *et. al.* Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004;33:589–95.
 15. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et. al.* Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20:315–22.
 16. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2291–300.
 17. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, *et. al.* The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96:1911-30.
 18. RejnMark, L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chro Dis.* 2011;2:25-37.
 19. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Petri Nahas EA, *et. al.* Evaluation of postural balance in postmenopausal women and its relationship with bone mineral density – a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:2-8
 20. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, *et. al.* The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM.* 2007;100:185–92.
 21. NCEP- Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA.* 2001;285:2444-9.
-

22. Freitas SMSF, Duarte M. Métodos de Análise do Controle Postural. São Paulo: Editora USP, 2007.
 23. Baumgartner TA, Jackson AS. Measurement for evaluation in physical education and exercise science. Madison: WCB Brown and Benchmark, 1995.
 24. Westcott WL, Baechle TR. Treinamento de força para a terceira idade. São Paulo: Manole, 2001.
 25. Kiebzak GM, Leamy LJ, Pierson LM, *et. al.* Measurement precision of body composition variabls using the lunar DPX-L densitometer. *J Clin Densitom.* 2000;3:35-41.
 26. Rech, CR; Lima, LRA; Cordeiro, BA, *et. al.* Validade de equações antropométricas para a estimativa da gordura corporal em idosos do sul do Brasil. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* 2010;12(1):1-7
 27. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et. al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39:412–23
 28. Carvalho M, Kulak CAM, Borba VZC. Prevalência de hipercalciúria em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. *Arq Bras Endocri Metab.* 2012;56(1):5-10.
 29. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
 30. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477-501.
 31. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, *et. al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged or 60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:752–8.
 32. Dawson-Hughes, B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2012;71:46–9
 33. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, *et. al.* The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocrine Reviews.* 2013;34:33-8.
-

-
34. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, *et. al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28.
 35. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, *et. al.* Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2980–5.
 36. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, *et. al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1815–22.
 37. Ward KA, Das G, Berry JL, *et. al.* Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:559–63.
 38. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, *et. al.* In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19–24.
 39. Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC, Teixeira L, *et. al.* Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54:291-300.
 40. Zhu K, Austin N, Devine A, *et. al.* A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(11):2063–8.
 41. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin E, *et. al.* Oral Supplementation With 25(OH)D3 Versus Vitamin D3: Effects on 25(OH)D Levels, Lower Extremity Function, Blood Pressure, and Markers of Innate Immunity. *J Bon Min Res.* 2012;27(1):160–9.
 42. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22:78-84.
 43. Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, *et. al.* Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging.* 2009;3:90-5.
-

44. Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, *et. al.* The effects of vitamin D on skeletal muscle strength: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pub Heal.* 2013;23(1):280.
 45. Alsayed A, Ali AR, Mohieldin M, *et. al.* The Effect of Vitamin D Status on Postural Stability by using Limits of Stability Test. *Life Sci J.*2013;10(4):3670-6
 46. Bischoff-Ferrari H A, Willett W C, Wong J B, *et. al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch of Inter Medic.* 2009;169(6): 551-61.
 47. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et. al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteop Int.* 2010;21(7):1151-4.
 48. Pérez-López FR, Brincat M, Erel T, *et. al.* EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas.* 2012;71:83–8.
 49. Ford L. Measurement of vitamin D. *Methods Mol Biol* 2013;1065:245-57.
 50. Piirtola M, Era P. Force platform measurements as predictors of falls among older people: review. *Gerontol.* 2006;52:1-16.
-

5 Conclusões

5 CONCLUSÕES

A suplementação isolada de vitamina D em mulheres na pós-menopausa com histórico de quedas repercutiu em:

- ✓ Expressivo fator protetor contra a ocorrência e recorrência de quedas;
 - ✓ Melhora significativa do equilíbrio postural com redução das oscilações corporais;
 - ✓ Relevante aumento da força muscular e diminuição da perda progressiva de massa muscular, sendo fator protetor contra a sarcopenia.
-

6 Referências

6 REFERÊNCIAS

1. Bergström I, Ladgren BM, Pyykkö I. Training or EPT in perimenopause on balance and flushes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:467-72.
 2. Ekblad S, Bergendhal A, Enler P, *et al.* Disturbances in postural balance are common in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric.* 2000;3:192-8.
 3. Naessen T, Lindmark B, Lagerström C, *et al.* Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. *Menopause.* 2007;14:14-9.
 4. Maciel A, Guerra R. Prevalência e fatores associados ao déficit de equilíbrio idosos. *Rev Bras Cien Mov.* 2005;13:37-44.
 5. Piirtola M, Era P. Force platform measurements as predictors of falls among older people: review. *Gerontol.* 2006;52:1-16.
 6. Ishizuka MA, Mutarelli EG, Yamaguchi AM. Falls by elders with moderate levels of movement functionality. *Clinics.* 2005;60:41-6.
 7. Melzer I, Benjuya N, Kaplanski J. Postural stability in the elderly: a comparison between fallers and non-fallers. *Age Ageing.* 2004;33:602-7.
 8. Carter ND, Kannus P, Khan K. Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. *Sports Med.* 2001;31:427-38.
 9. Shobha S, Rao MD. Prevention of falls in older patients. *Am Fam Physician.* 2005;72:81-94.
 10. Coutinho ESF. Preventing falls in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348:42-8.
 11. Barrett-Cornor E, Weiss TW, McHorney CA, *et al.* Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Osteoporos Int.* 2009;20:715-22.
 12. Perracini MR, Ramos LR. Fatores associados a quedas em uma coorte de idosos residentes na comunidade. *Rev Saúde Publ.* 2002;36:709-16.
 13. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319(26):1701-7.
 14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:3692-8.
-

-
15. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society & American Academy of Orthopaedic Surgeons: Panel on Falls Prevention. Guidelines for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:664-72.
 16. Nachreiner NM, Findorff MJ, Wyman JF, *et. al.* Circumstances and consequences of falls in community-dwelling older women. *J Women Health.* 2007;16:1437-46.
 17. Keskin D, Borman P, Ersöz M, *et. al.* The risk factors related to falling in elderly females. *Geriatr Nurs.* 2008;29(1):58-63.
 18. Ishikawa Y, Miyakoshi N, Kasukawa Y, *et. al.* Spinal curvature and postural balance in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20(12):2049-53.
 19. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55: 716-24.
 20. Dawson-Hughes, B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2012;71:46–9
 21. Roth SM, Ferrell RE, Hurley BF. Strength training for prevention and treatment of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2000;4:143-55.
 22. Schaap LA, Pluijijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119:526-7.
 23. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Ann Rev Nutr* 2002;22:309-23.
 24. Capodaglio P, Capodaglio EM, Ferri A, *et. al.* Muscle function and functional ability improves more in community-dwelling older women with a mixed-strength training. *Age Ageing.* 2005;34:141-47.
 25. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, *et. al.* Vitamin D Receptor Genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(1):10-15.
 26. Tiainen K, Sipilä S, Alen M, *et. al.* Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *J Appl Physio* 2004;96:173-180.
 27. Wink A, Ekman M, Morgan G, *et. al.* Estrogen receptor beta is present in both muscle fibres and endothelial cells within human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Biol.* 2005;124:161–5.
 28. Figueiredo KMOB, Lima KC, Guerra RO. Instrumentos de avaliação do equilíbrio corporal em idosos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Humano.* 2007;9:408-13.
-

-
29. Baratto S, Morasso PG, Re C, *et. al.* A new look at posturographic analysis in the clinical context: sway-density vs. other parameterization techniques. *Motor Control.* 2002;6:246-70.
 30. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248-54.
 31. DeLucca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689–96.
 32. Heaney RP, Recker RR, Grote J, *et. al.* Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;96(3):447-52.
 33. FAO/WHO. Human vitamin and mineral requirements. Roma, 2002. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e00.htm>
 34. RejnMark, L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chro Dis.* 2011;2:25-37.
 35. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, *et. al.* Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (Vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3015-20
 36. Bonevski B, Girgis A, Magin P, *et. al.* Prescribing sunshine: A cross-sectional survey of 500 Australian general practitioners' practices and attitudes about vitamin D. *Int J Cancer.* 2012;130:2138–45
 37. Australian New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia. The Australasian College of Dermatologists and the Cancer Council Australia. Risks and benefits of sun exposure position statement. 2007. Disponível em: <http://www.dermcoll.asn.au/downloads/ccrisksandbenefitsMarch8.pdf>.
 38. Osteoporosis Australia. Calcium, vitamin D and osteoporosis. A guide for GPs, 2nd. 2007. Disponível em: <http://www.osteoporosis.org.au/files/factsheets/OTH-7665-ENG.pdf>.
 39. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:611–5.
 40. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, *et. al.* In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19–24.
 41. Simpson R, Thomas G, Arnold A. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985;260:8882–91
-

42. Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(4):495-502.
 43. Barr R, Macdonald H, Stewart A, *et al.* Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int.* 2010;21:457–66.
 44. Garcia LA, King KK, Ferrini MG, *et al.* 1,25(OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by in-hibiting cell proliferation and modulating the expression of pro-myogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 2011;152:2976–86.
 45. Srikuea R, Zhang X, Park-Sarge OK, *et al.* VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012;12:56–61.
 46. Buitrago C, Arango N, Boland R. 1-alpha,25(OH)(2)D(3)-dependent modulation of Akt in proliferating and differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *J Cell Biochem.* 2011;42:246–56.
 47. Garcia LA, Ferrini MG, Norris KC, *et al.* 1,25(OH)(2)vitamin D(3) enhances myogenic differentiation by modulating the expression of key angiogenic growth factors and angiogenic inhibitors in C2C12 skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;133:1–11.
 48. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulinresistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:459–64
 49. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, *et al.* A randomized study on the effect of vitamin D₃ supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):1927-35.
 50. Schacht E, Richey F, Reginster JY. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005;5:273–84
 51. Richey F, Deroisy R, Lecart M-P, *et al.* D-hormone analog alfacalcidol: an update on its role in post-menopausal osteoporosis and rheumatoid arthritis management. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17:133–42
-

52. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, *et. al.* Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1–7
 53. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89:497–501
 54. Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:51–8
 55. Dukas L, Schacht E, Mazor Z, *et. al.* Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of 65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):198–203
 56. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, *et. al.* Estimated of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
 57. Holick MF. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-Hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chemistry.* 2010;56:729–31.
 58. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
 59. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
 60. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, *et. al.* Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657-66.
 61. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(2):187-91.
 62. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, *et. al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96(7):1911–30.
 63. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, *et. al.* 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:204-5.
 64. Hanley DA, Cranney A, Jones G, *et. al.* Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ.* 2010;182(12):610-18.
-

-
65. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et. al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int.* 2010;21(7):1151-4.
 66. Lips P, Hosking K, Lipunner K, *et. al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women 25OHD with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Inter Med.* 2006;260(3):245-54.
 67. Russo LAT, Gregório LH, Lacativa PGF, *et. al.* Concentração plasmática de 25 hidroxivitamina D em mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(9):1079-87.
 68. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, *et. al.* Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29:784-8.
 69. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, *et. al.* The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1653-9.
 70. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):482-8.
 71. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1678-88.
 72. Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, *et. al.* Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1193-201.
 73. Mason RS. Vitamin D: a hormone for all seasons. *Climacteric.* 2011;14:197-203.
 74. Holick MF. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2009;7:2-19.
 75. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, *et. al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
 76. Institute of Medicine – IOM report on calcium and vitamin D. Washington, DC: 2010. (<http://www.iom.edu/vitaminD>.)
 77. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, *et. al.* Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women. *Current Medical Research & Opinion.* 2013;29(4): 305-13
 78. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111-48.
-

-
79. Visvanathan R, Chapman I. Preventing sarcopaenia in older people. *Maturitas*. 2010;66: 383–8
 80. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intern*. 2000;66:419-24.
 81. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, , *et. al*. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):110-7.
 82. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et. al*. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1113–8.
 83. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et. al*. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003;18:343–51.
 84. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, *et. al*. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing*. 2004;33:589–95.
 85. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et. al*. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20:315–22.
 86. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspect Med*. 2005;26:203-19.
 87. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2291–300.
 88. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, *et. al*. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153:815–25.
 89. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, *et. al*. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM*. 2007;100:185–92.
 90. Cangussu LM, Nahas-Neto J, Petri Nahas EA, *et. al*. Evaluation of postural balance in postmenopausal women and its relationship with bone mineral density – a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:2-8
 91. Skinner HA. A multivariate evaluation of the MAST. *Journal Studies on Alcohol*. 1979;40(9):831-43.
-

-
92. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/PAFact_Sheet_OlderAdults.pdf
 93. Anção MS, Cuppari L, Draibe AS, Sigulem D. Programa de Apoio à nutrição – NutWin, versão 1.5 [CD ROM]. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde – SPDM – UNIFESP/EPM; 2002.
 94. *World Health Organization – WHO*. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995. Disponível em: http://www.unu.edu/unupress/food/FNBv27n4_suppl_2_final.pdf
 95. NCEP- Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA*. 2001;285:2444-9.
 96. Bastos AGD, Lima MAMT, Oliveira FT. Avaliação de pacientes com queixa de tontura e eletrorinotomografia normal por meio da estabilometria. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71:305-10.
 97. Freitas SMSF, Duarte M. Métodos de Análise do Controle Postural. São Paulo: Editora USP, 2007.
 98. Lafond D, Corriveau H, Hébert R, *et. al.* Intersession reliability of center of pressure measures of postural steadiness in healthy elderly people. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:896-901.
 99. Baumgartner TA, Jackson AS. Measurement for evaluation in physical education and exercise science. Madison: WCB Brown and Benchmark, 1995.
 100. Westcott WL, Baechle TR. Treinamento de força para a terceira idade. São Paulo: Manole, 2001.
 101. Kiebzak GM, Leamy LJ, Pierson LM, *et. al.* Measurement precision of body composition variables using the lunar DPX-L densitometer. *J Clin Densitom*. 2000;3:35-41.
 102. Rech, CR; Lima, LRA; Cordeiro, BA, *et. al.* Validade de equações antropométricas para a estimativa da gordura corporal em idosos do sul do Brasil. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2010;12(1):1-7
 103. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et. al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39:412–23
-

104. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et. al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.
 105. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, *et. al.* Limitations of creatinine and alkaline phosphatase as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-8
 106. Duarte PS. Relação dos níveis séricos de cálcio e paratormônio com a positividade da cintilografia das paratiróides. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(6):10-6
 107. Carvalho M, Kulak CAM, Borba VZC. Prevalência de hipercalciúria em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. *Arq Bras Endocri Metab.* 2012;56(1):5-10.
-

7 Anexos

7.1 ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 03 de outubro de 2011.		Of. 456/2011 CEP
Ilustríssima Senhora Prof ^a Dr ^a Eliana Aguiar Petri Nahas Departamento de Ginecologia e Obstetrícia Faculdade de Medicina de Botucatu		
Prezada Prof ^a Eliana,		
De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 4035-2011) "O papel da vitamina D sobre a frequência de quedas e o equilíbrio postural em mulheres na pós-menopausa", coordenado por Vossa Senhoria, recebeu do relator, parecer favorável, aprovado em reunião de 03/10/2011.		
O Projeto de Pesquisa acima conta com 2 sub- Projetos à saber:		
Sub- Projeto I: "Avaliação dos fatores de risco para quedas de mulheres na pós menopausa", que será conduzido por Michelle Sako Omodei, orientada pelo Prof. Dr. Jorge Nahas Neto (iniciação científica);		
Sub-Projeto II: "Efeito da vitamina D sobre o equilíbrio postural em mulheres na pós menopausa", que será conduzido por Luciana Mendes Cangussu, orientada pela Prof ^a Dr ^a Eliana Aguiar Petri Nahas (Tese de Doutorado).		
Situação do Projeto: APROVADO Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".		
Atenciosamente,		
		
Alberto Santos Capelluppi Secretário CEP.		

7.2 ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidada a participar do estudo “Efeito da suplementação de vitamina D sobre o equilíbrio postural em mulheres na pós-menopausa” que será realizado pela Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas e pela fisioterapeuta Luciana Mendes Cangussu.

O objetivo da pesquisa é verificar se o uso da vitamina D tem benefício sobre o equilíbrio e o risco de queda. A sua participação será de responder a questionário, com duração de 10 minutos, e passar por avaliação clínica com medida da pressão arterial, peso, altura e cintura. Você terá que realizar 3 testes, com duração total de 20 minutos, para avaliar o equilíbrio: no 1º teste terá que ficar em pé sobre uma placa com os olhos abertos por 2 minutos; no 2º teste terá que apertar com as mãos um aparelho para medir a força; e no 3º teste terá que sentar e levantar várias vezes em uma cadeira. No dia da consulta serão colhidos 10 ml de sangue para dosagens de alguns exames. Neste estudo as participantes serão divididas em dois grupos, realizado por meio de sorteio onde apenas um grupo receberá de mulheres receberá a vitamina D na forma de 5 gotas ao dia e outro usará apenas um líquido semelhante sem efeito algum, conhecido como placebo, na forma de 5 gotas ao dia. Você deverá retornar as consultas agendadas a cada três meses, durante um ano para seguimento. Ao final desse período você será submetida à nova avaliação do equilíbrio e a nova coleta de 10 ml de sangue para dosagens dos exames.

Suas respostas são confidenciais e apenas dados coletivos serão divulgados nas publicações em revistas científicas, sem identificação da sua pessoa. O pesquisador responsável estará disponível para responder a quaisquer perguntas, e sua participação é voluntária e tem o direito de receber informações adicionais sobre o estudo. Você pode retirar-se do estudo, sem prejuízos de cuidados médicos. Caso não se sinta satisfeita poderá entrar em contato com o médico responsável e/ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo telefone 14-38116143. Este consentimento será produzido em duas vias de igual teor, de forma que uma será entregue a você e outra será arquivada pelo pesquisador.

Eu.....te
ndo sido satisfatoriamente informada, concordo em participar do estudo e declaro ter lido e compreendido este consentimento, na qual me foram informados os dados importantes sobre este estudo. Foi me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente.

Botucatu, _____/_____/_____

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Luciana Mendes Cangussu- e-mail: lucianacangussu@gmail.com
R. Pedro Delmanto, Nº 763 - Botucatu – SP- Fone: 14- 3813-1327

Eliana A. P. Nahas- e-mail: epetri@fmb.unesp.br
Depto de Ginecologia e Obstetrícia da FMB- Botucatu - Fone: 14- 38801377

7.3 ANEXO III – Protocolo de atendimento

ENTREVISTA

Data: ___/___/___

NÚMERO DO RG UNESP: _____

Ficha de identificação

1. Nome da entrevistada: _____

2. Endereço: _____

3. Telefone: _____ 4. Trabalha () não () sim Onde? _____

5. Quantos anos completos de idade a senhora tem? _____ anos completos

6. Quantos anos de idade a senhora tinha no momento da sua última menstruação? _____

Tempo de menopausa: _____ anos completos

7. G _____ P _____ A _____

8. A senhora fuma? () não () sim Quanto tempo? _____

9. A queda que a senhora sofreu teve fratura? () não () sim Quando _____ (meses)

Local da fratura: _____

Local da ocorrência da queda/fratura () em casa () na rua () no trabalho
Como foi? _____

10. A senhora pratica alguma atividade física? () não () sim

Que atividade? _____

Qual frequência? _____ semanal Há quanto tempo? _____ meses

11. Tem problema de visão? () não () sim

Qual? _____ Usa óculos? _____

12. Faz uso de medicação rotineira? () não () sim

Qual? _____ Dose? _____ Quanto
tempo? _____

13. A senhora tem alguma doença? () HAC () DM () Trombose

() Outras _____

14. Densitometria óssea

Data do exame: ___/___/___

Coluna lombar: Desvio padrão: _____

Colo do fêmur: Desvio padrão: _____

15. Medidas antropométricas:

Peso _____ Kg

Cintura: _____ cm

Altura _____ cm

IMC: _____ kg/m²

PA: _____ mmHg

16. Teste de força muscular:

Categorias de Pontuação do Teste de Agachamento		
Condicionamento de força	50 a 59 anos	60 a 69 anos

Categorias de Pontuação do Teste de Preensão Palmar				
Condicionamento de força	< 50 anos		≥ 50 anos	
	Mão Esquerda	Mão Direita	Mão Esquerda	Mão Direita

17. Teste de equilíbrio:

Amplitude de deslocamento X: _____ cm

Amplitude de deslocamento Y: _____ cm

Velocidade de deslocamento: _____ mm/s²